FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1980 - N° 92

ETUDE DE L'EXCRETION URINAIRE DE HUIT PROTEINES PLASMATIQUES APRES TRANSPLANTATION RENALE

Valeur diagnostique et pronostique au cours des crises aigues du transplant

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 3 octobre 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MENACHAUD Aline

née le 28 août 1953

à NOYERS-sur-SEREIN (Yonne)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546814_0030

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

Année 1980 - N*

ETUDE DE L'EXCRETION URINAIRE DE HUIT PROTEINES PLASMATIQUES APRES TRANSPLANTATION RENALE

Valeur diagnostique et pronostique au cours des crises aigues du transplant

T H E S E

présentée

à la Faculté de Médecine de DIJON

et soutenue publiquement le 3 octobre 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

MENACHAUD Aline

née le 28 août 1953

à NOYERS-sur-SEREIN (Yonne)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

PERSONNEL DE LA FACULTE

M. J. GUERRIN, Doyen
M. J.P. DIDIER, Assesseur
M. R. PUTELAT, Assesseur
M. L. JEANNIN, Assesseur
M. M. DAVID, Assesseur

M. J. GUYOT, Professeur Honoraire
M. F. BARON, Professeur Honoraire
Mlle G. PALLOT, Professeur Honoraire

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie et organogénèse : P. BARRY
Anatomie pathologique : R. MICHIELS
Biochimie : P. PADIEU
Carcinologie : F. CABANNE, Doyen Honoraire
Chirurgie générale : P. AUPECLE
Clinique Chirurgicale : H. VIARD
Clinique médicale : P. CORTET
Clinique gynécologique et obstétricale : J. JAHIER
Clinique Médicale Infantile : M. ALISON
Hépato-Gastro-entérologie : Cl. KLEPPING
Histologie : P. ZAHND
Maladies Infectieuses : F. DESTAING
Médecine légale et toxicologie : A. MARIN
Pathologie Chirurgicale : C. FERRY
Pathologie médicale : R. PUTELAT
Physiologie : J. KLEPPING
Sémiologie médicale : J.B. BOUHEY

PROFESSEURS SANS CHAIRES

Anesthésiologie : B. CAILLARD
Biochimie : J. DEDREUX
Carcinologie : J. GUERRIN
Chirurgie générale : S. BRIET
Médecine expérimentale Immunologie : F. MARTIN
Médecine Interne : M. GAUDET
Médecine préventive santé publique, hygiène : M. CARON
Pédiatrie : J.L. NIVELON
Pharmacologie : A. ESCOUSSE

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie et Organogénèse : J. M. AUTISSIER
Anatomie pathologique : E. JUSTRABO
Anesthésiologie : M. WILKENING
Bactériologie, virologie : A. KAZMIERCZAK
Biochimie Médicale : G. MACK
Chirurgie générale : G. PIGANIOL
J.P. FAVRE
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire : M. DAVID
Dermatologie, Vénéréologie : D. LAMBERT
Endocrinologie, métabolisme, nutrition : J.M. BRUN
Gynécologie et Obstétrique : J.P. FELDMAN
Hématologie et Maladies du sang : J. BONHOMME
Mathématiques, statistiques informatique médicale : Mme L. DUSSERRE
Médecine Interne : P. LOUIS
Néphrologie : G. RIFLE
Neurochirurgie : A. THIERRY
Neurologie:R. DUMAS
Orthopédie, traumatologie, chirurgie plastique et reconstructive : P. GRAMMONT
Parasitologie : P. CAMERLYNCK
Pneumologie, Phtisiologie : L. JEANNIN
Psychiatrie : P. TRAPET
Radiologie (diagnostic) : M. WEILLER
D. BINNERT
Radiologie (thérapie) : J.C. HORIOT
Rhumatologie : J. STRAUSS
Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale : G. MALKA

AGREGES LIBRES

Dermatologie, Vénéréologie : J.L. CHAPUIS
Ophtalmologie : P.G. MOREAU

La Faculté de Médecine de DIJON déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

J U R Y

-:-:-:-

Président : Monsieur le Professeur M. GAUDET

Membres : Monsieur le Professeur P. PADIEU
Monsieur le Professeur Agrégé G. RIFLE
Madame le Professeur Agrégé L. DUSSERRE

Membre invité : Monsieur le Docteur M. GUIGUET.

A mes parents,

Ils m'ont beaucoup aidée pendant ces longues années d'études.

Qu'ils trouvent dans ce travail la marque de toute ma tendresse.

A mes soeurs, Béatrice et Marie-Françoise,

A mes Beaux-Frères,Paul et Jean-Pierre,

A ma famille

A mes amis,

Tous ont su m'entourer et me soutenir pendant ce long travail.

Qu'ils en soient vivement remerciés.

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur M. GAUDET,

Il fut notre guide lors de nos premiers contacts avec les malades

Il nous a montré l'exemple d'un grand savoir, allié à beaucoup d'humanité,

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre affection respectueuse.

A Monsieur le Professeur G. RIFLE

Son enseignement nous a été très utile lors de nos premières confrontations avec les réalités thérapeutiques.

Il a été le lien nécessaire nous permettant de tirer des conclusions pratiques de cette étude théorique.

Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A nos Juges,

Monsieur le Professeur P. PADIEU

Il nous a initié à la biochimie.

Il nous a fait l'honneur de juger notre travail,

Qu'il trouve ici l'expression de notre profond respect.

Madame le Professeur Agrégé L. DUSSERRE

Elle nous a permis de mener à bien ce travail, en nous accueillant dans son service.

Elle a bien voulu faire partie de notre jury de thèse,

Qu'elle trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur A. GUIGUET

Il nous a apporté une aide précieuse par sa connaissance et son intérêt soutenus.

Il a bien voulu accepter de juger ce travail.

Nous tenons à lui témoigner notre profonde gratitude.

A Monsieur le Docteur J.M. CHALOPIN
Chef de Clinique, Assistant des Hôpitaux de DIJON

Il a contribué activement aux différentes étapes de ce travail et nous a apporté une aide précieuse par sa grande connaissance de l'immunologie.

Qu'il en soit très chaleureusement remercié.

A J.M. FAIVRE

Chef de Clinique Assistant des Hôpitaux de DIJON

A J.F. CABANNE

A D. POUTHIER

Médecins attachés du Service de Néphrologie

A Y.TANTER

Interne du Service d' Hémodialyse

A tout le personnel du Service de Néphrologie

En remerciement de leur aide et de leurs conseils

Le Laboratoire de biochimie (Service du Professeur P. PADIEU - C.H.U. DIJON) nous a apporté l'essentiel du matériel de cette étude.

Elle n'aurait pu être menée à bien sans l'aide du Docteur M. GUIGUET qui a participé activement à ce travail.

Le Service d'informatique médical (Service de Madame le Professeur L. DUSSERRE - C.H.U. de DIJON) nous a permis de réaliser cette étude.

Celle-ci a été effectuée en étroite collaboration avec Monsieur P. d'ATHIS qui a mis à notre disposition son savoir et nous a initié à l'usage de la technique informatique. Qu'il reçoive ici le témoignage de notre profonde gratitude.

L'aide technique de Madame CHALMOND nous a été très précieuse. Qu'elle en soit vivement remerciée.

Le Centre de Transfusion Sanguine (Service du Docteur P. CHATELAIN C.H.U. de DIJON) a bien voulu mettre à notre disposition les données relatives à la sélection immunologique des donneurs.

Le Docteur F. GUIGNIER a accepté de nous initier aux problèmes de détermination des groupes tissulaires, en particulier au système de cotation des identités croisées auquel a participé son service.

Qu'Il trouve ici le témoignage de notre reconnaissance.

Une partie du matériel biologique de cette étude provient du Laboratoire central de l'Hôpital du Bocage (Service du Professeur CARON - C.H.U. de DIJON).

Nous tenons à remercier le Docteur E. BERANGER, et A. PECHINOT, Pharmacien Biologiste, pour leur aide.

A Marie-Françoise MENACHAUD

A Jean-Pierre LAHAXE

A Arthur PERREIRA

A Dominique LAPLANCHE

A Jean-Marc CHALOPIN

A Bernadette CAFFARD

A Anne-Marie DESACHY

A Nechan TORROSSIAN

A Françoise FRAMMERY

sans l'aide desquels ce travail n'aurait pu être mené à bien.

En témoignage de notre profonde gratitude.

P L A N

-:-:-:-

INTRODUCTION P. 2

Ie PARTIE : MATERIEL ET METHODES

I-MATERIEL P. 6

A - Population étudiée P. 7

1 - Cadre de l'étude P. 7

2 - Facteurs épidémiologiques P. 8

- l'âge et le sexe P. 8
- la maladie initiale P. 8
- la durée d'hémodialyse chronique avant la transplantation P. 12
- les incompatibilités donneur-receveur dans le systhème HLA P. 12
- les immunisations préalables P. 13

3 - Protocoles thérapeutiques P. 17

- protocole d'immunosuppression standard P. 17
- protocole de traitement des crises aigues du transplant P. 19

4 - Bilan évolutif global après 6 ans et demi d'expérience P. 22

- Etat des différents sujets au 1er mars 1980 P. 22
- Différents modes évolutifs. P. 25

B - Matériel biologique P. 30

II- METHODES P. 32

1° Constitution des tableaux P. 33

2° Matériel électronique utilisé P. 34

3° Exploitation des données P. 34

a) Impression des tableaux individuels P. 34

b) Analyse descriptive P. 34

c) Traitement statistique des données P. 36

IIe PARTIE : RESULTATS P. 40

A - ANALYSE DES COURBES INDIVIDUELLES P. 41

1° Sujets ayant une évolution favorable sans incident P. 41

2° Etude des crises de rejet survenant au cours du premier mois P. 42

B - ANALYSES STATISTIQUES P. 46

1° Etude du rejet du huitième jour P. 46

2° Recherche d'une corrélation entre les événements du premier mois et l'évolution à long terme P. 47

3° Recherche d'une différence quantitative à la date des rejets régressifs sous thérapeutiques et des rejets irréversibles P. 47

Conclusions préliminaires P. 48

A - Intérêt diagnostic des variables P. 49

B - Valeur prédictive des variables P. 49

C - Intérêt pronostic P. 49

4° Recherche d'une différence qualitative dans l'expression du premier rejet permettant de prévoir une évolution ultérieure P. 50

IIIe PARTIE : DISCUSSION P. 52

- Introduction P. 53

1 - Progrès immunologiques P. 53

2 - Progrès cliniques P. 54

I - INTERET DE L'ETUDE DE PROTEINURIE AU POINT DE VUE DIAGNOSTIQUE P. 55

1° Modification des clairances P. 55

2° Modification des clairances fractionnelles P. 55

3° Modification des CS P. 59

- Conclusions préliminaires P. 59

II - INTERET PREDICTIF P. 60

III - INTERET PRONOSTIC DES VARIABLES P. 62

IV - INTERROGATIONS SUR LES MECANISMES DE LA PROTEINURIE AU COURS DU REJET P. 65

V - PROPOSITION D'AMENAGEMENTS DU PROTOCOLE ACTUEL DE SURVEILLANCE DES TRANSPLANTES P. 66

IVe PARTIE : CONCLUSIONS P. 69

Ve PARTIE : ANNEXES P. 72

- Courbes moyennes P. 74

- Codes des renseignements cliniques et thérapeutiques P. 89

- Système de classement des données par l'ordinateur P. 94

BIBLIOGRAPHIE P. 96

INTRODUCTION

-:-:-:-:-:-:-

L'étude analytique de la protéinurie dans les maladies rénales, a été introduite par MANUEL et REVILLARD (32). Elle a permis la différenciation de plusieurs tracés de valeur sémiologique précise, tracés :

- physidogiques
- tubulaires
- glomérulaires
- mixtes.

Cette classification a été affinée par la subdivision des tracés glomérulaires en tracés très sélectifs, moyennement et non sélectifs par CAMERON (10) à la suite de travaux sur les syndrômes néphrotiques. Cette notion de sélectivité a l'intérêt d'être liée d'une part aux lésions histologiques observées, d'autre part au mode évolutif de l'affection rénale responsable de la protéinurie. Plusieurs équipes (5 ,15,27 , 33) ont appliqué cette technique à l'étude des reins transplantés, en particulier dans le but de trouver un élément de diagnostic et/ou de pronostic des crises aigues du transplant.

De ces différents travaux, il ressort que la protéinurie suit une évolution assez typique dans les premiers mois après la transplantation.

On observe :

- D'abord, une protéinurie importante avec un tracé glomérulaire peu sélectif ou mixte. Cette phase dure 6 à 12 jours et paraît liée à l'ischémie rénale (33).
- Secondairement, la protéinurie diminue et le tracé devient tubulaire. Cette phase dure quelques mois, puis il apparaît, en l'absence de complications, un tracé de type physiologique.
- En cas de crise aigue, de rejet chronique, ou de récidive de la maladie initiale, cette protéinurie est modifiée :

1° Dans les crises aigues : on note

a) Une augmentation quantitative de la protéinurie, signe qui peut être précoce ou tardif : elle n'est pas toujours retrouvée (5 ,27 , 33) pour d'autres elle serait un signe presque constant (15).

b) Une modification qualitative, consistant en la réapparition de tracé de type glomérulaire peu sélectif : signe plus fréquent que le précédent (pour 5 , 27, 33) moins net (15) qui constate cependant une augmentation de l'excrétion des macromolécules dans les urines.

2° Dans les rejets chroniques : tracés de type glomérulaires moyennement ou peu sélectifs (15,33).

3° Enfin des tracés glomérulaires sont retrouvés en cas de récidive de la glomérulonéphrite (33).

L'étude régulière des tracés immunoélectrophorétiques des protéines urinaires est actuellement reconnue comme un guide précieux dans la surveillance des malades transplantés, aussi bien dans les suites immédiates de la greffe qu'à long terme. Il existe en effet une excellente corrélation entre le type du tracé et l'état histologique du transplant : un tracé de type physiologique correspond à un greffon histologiquement normal, un tracé de type tubulaire est souvent le témoin d'une crise aigue de type interstitiel, un tracé glomérulaire, celui d'une crise aigue évoluée, ou bien d'un rejet de type humoral, ou encore d'une récidive de glomérulonéphrite.

Toutefois, ces tracés représentent une vue assez grossière de l'état fonctionnel du rein, ils sont assez longsà obtenir et ne permettent pas, au moins dans les crises aigues, de prévoir la réversibilité de l'accident ou d'établir un pronostic à moyen terme.

C'est pourquoi, dès 1968, certains auteurs ont cherché à quantifier ces modifications(4) d'abord en calculant des clairances (4) (mais les dosages pratiqués ne distinguaient pas les immunoglobulines entières et leurs fragments) puis en mesurant la sélectivité au moyen d'un modèle mathématique (4 ,25).

Ces techniques ont été reprises plus récemment en particulier par l'équipe de HEMMINGSEN et ses Collaborateurs qui a démontré que les clairances relatives (rapport de la clairance d'un protéine sur la clairance de la créatinine) pouvait constituer un test prédictif du rejet dans 85 % des cas.(23)

Dans le service,des immunoélectrophorèses associées à des dosages pondéraux, ont été pratiqués de façon systématique dès 1973. Le but était double : d'une part assurer la surveillance des patients greffés par les immunoélectrophorèses dont l'interprétation est donc bien connue, d'autre part effectuer une recherche prospective sur les dosages pondéraux ; ceux-ci constituent le matériel de présent travail.

A partir de ces dosages sanguins et urinaires de 8 protéines, ont été calculés 3 paramètres pour chaque protéine :

- Le coefficient de sélectivité de la protéine dans le but de quantifier la sélectivité du tracé glomérulaire au cours du rejet puisque c'est un phénomène admis.

- La clairance de la protéine qui reflète l'excrétion protéique urinaire brute.
- la clairance fractionnelle ou coefficient de tamisage qui reflète plus fidèlement "l'excrétion protéique moyenne par nephron" (30).

Cette étude a pour but d'essayer de déterminer rétrospectivement si un ou plusieurs des paramètres précités :

a) Permettent de prévoir un rejet avant les signes cliniques durant les 30 premiers jours.

b) Présentent une ou des anomalies indicatrices de la réversibilité ou non de la crise.

c) Permettent le diagnostic a posteriori des épisodes douteux.

d) Apportent des renseignements d'ordre pronostique par leur évolution au cours du premier mois.

L'importance des dossiers à étudier nous a conduit à les traiter d'abord à l'aide d 'une calculatrice programmable (HP 67) puis par ordinateur.

Les différents dosages sont exprimés dans l'ancien système d'unités car leur grand nombre rendait difficile leur conversion dans le nouveau système international.

Ie Partie

MATERIEL et METHODES

-:-:-:-:-

I - MATERIEL

A - POPULATION ETUDIEE

1 - CADRE DE L'ETUDE

La population étudiée comporte 46 patients ayant subi une transplantation rénale entre le 6 juin 1973 et le 30 juin 1979 ; la limite de cette étude a été fixée au 1er mars 1980 pour disposer d'un recul de 6 mois au moins après transplantation. Quatre autres patients ont été éliminés de l'étude du fait de l'absence de tout examen immunologique.

Parmi ces 46 patients, 4 sujets figurent deux fois du fait d'une transplantation itérative. Chez trois d'entre eux, la première transplantation s'est soldée par un rejet vasculaire, nécessitant la reprise en hémodialyse chronique après une durée d'évolution comprise entre 3 et 6 mois. La deuxième a donné lieu à un rejet vasculaire accéléré chez deux des patients précités (ne permettant pas une reprise de diurèse chez l'une, qui sera donc éliminée de notre étude), le troisième patient présentant une évolution favorable. Le quatrième patient ayant subi deux transplantations, avait présenté une nécrose ischémique de son premier greffon, due à une thrombose de l'artère rénale, survenue après reprise opératoire pour une sténose serrée au niveau de l'anastomose. Son deuxième transplant présente actuellement une fonction rénale normale.

Les examens immunologiques ont été pratiqués tout au long de l'évolution de chaque malade, et les dossiers enregistrés par l'ordinateur contiennent la totalité des données. Mais nous avons volontairement limité ce travail à la première année d'évolution (qui nous servira d'ailleurs de délai pour apprécier la réussite ou l'échec de la transplantation), en nous attachant plus particulièrement à l'étude des crises aigues du transplant définies par les signes cliniques et biologiques usuels et cotées selon la classification de WILLIAMS (38) :

- Grade 0 (R_0) : Suspicion de rejet
- Grade 1 (R_1) : crise aigue mais la créatininémie reste inférieure à 20 mg/l.
- Grade 2 (R_2) : La créatininémie s'élève au dessus de 20 mg/l mais redevient inférieure à 20 mg/l en moins d'un mois.
- Grade 3 (R_3) : La même chose, mais la créatininémie redescend en dessous de 20 mg/l en plus d'un mois.
- Grade 4 (R_4) : La dégradation des fonctions rénales nécessite une reprise temporaire en hémodialyse.
- Grade 5 (R_5) : Le rejet est irréversible.

2 - FACTEURS EPIDEMIOLOGIQUES

1° L'âge et le sexe

- Les patients se répartissent en 16 femmes et 30 hommes, (3 hommes et une femme ayant subi une greffe itérative).

- L'âge des malades, au moment de la transplantation varie entre 14 ans et 55 ans.

L'histogramme de répartition en fonction de l'âge et du sexe est présenté sur le Tableau I.

2° La maladie initiale

Les néphropathies à l'origine de l'insuffisance rénale terminale ont été divisées en deux groupes :

- les affections malformatives et génétiques
- les affections acquises.

a) Les affections malformatives et génétiques :

Elles représentent 28 % de la population et se répartissent comme suit :

- Deux syndromes d'Alport (ALP) chez deux frères.
- Huit hypoplasies segmentaires (HPS) aglomérulaires avec ou sans reflux touchant deux hommes et 6 femmes.
- Deux polykystoses rénales (PKR) : un homme et une femme.
- Une malformation complexe (MALF) chez un homme jeune.

Sur ces 13 patients, onze ont présenté une évolution favorable après transplantation ; deux ont présenté un rejet vasculaire de leur transplant.

b) La pathologie acquise : elle se répartit en :

- Néphrites interstitielles chroniques (NIC) : 5 cas, dont 3 cas avec reflux associé chez 3 femmes et deux cas d'étiologie toxique médicamenteuse.
  + Une néphropathie aux analgésiques (phénacétine)
  + Une néphropathie au bismuth.
- Hypertension artérielle maligne (HTAM) : 5 cas chez des hommes uniquement.
- Glomérulonéphrites (GN) diverses : 11 cas.
  + 2 glomérulonéphrites du purpura rhumatoïde : une jeune fille de 14 ans, un homme de 25 ans.

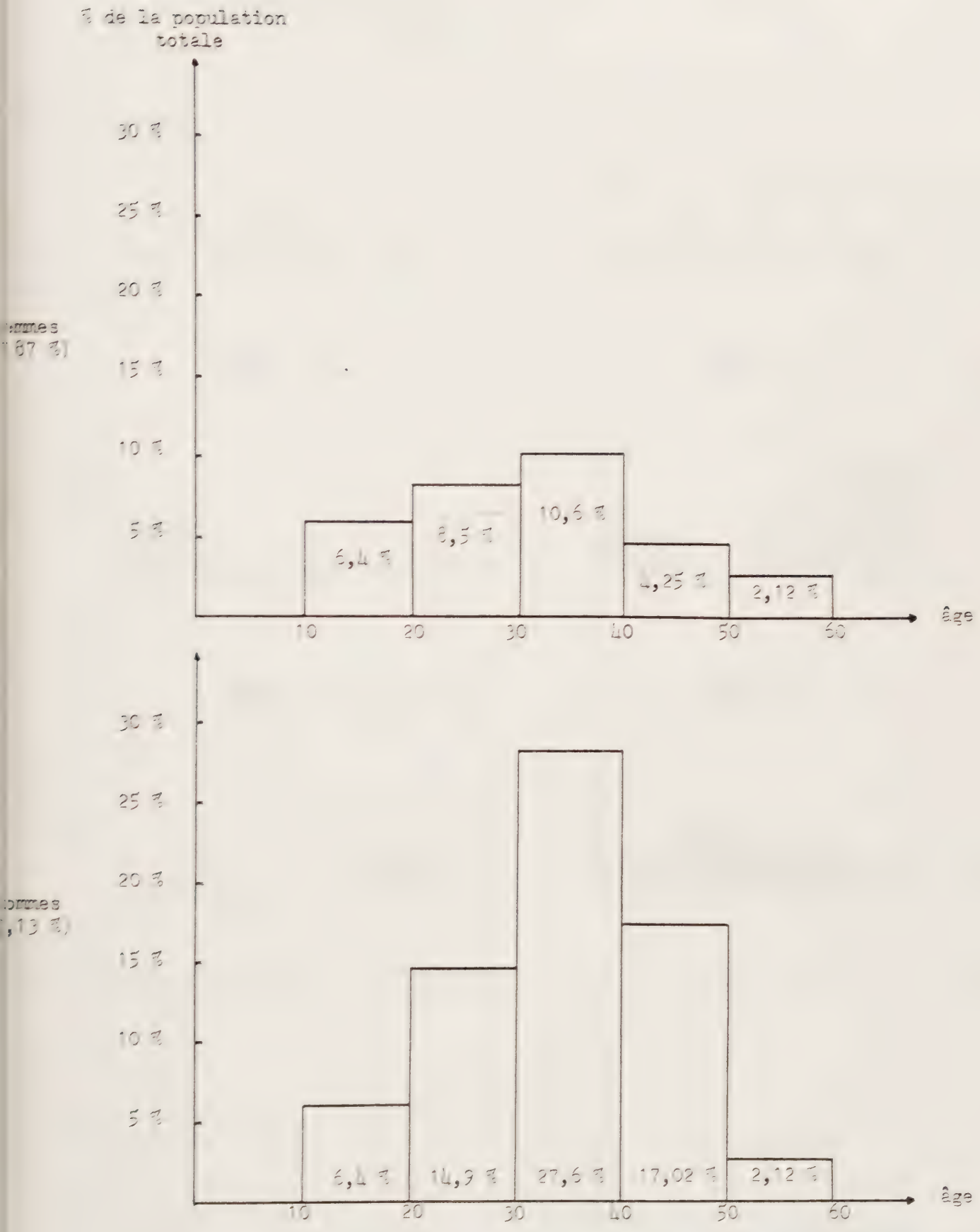
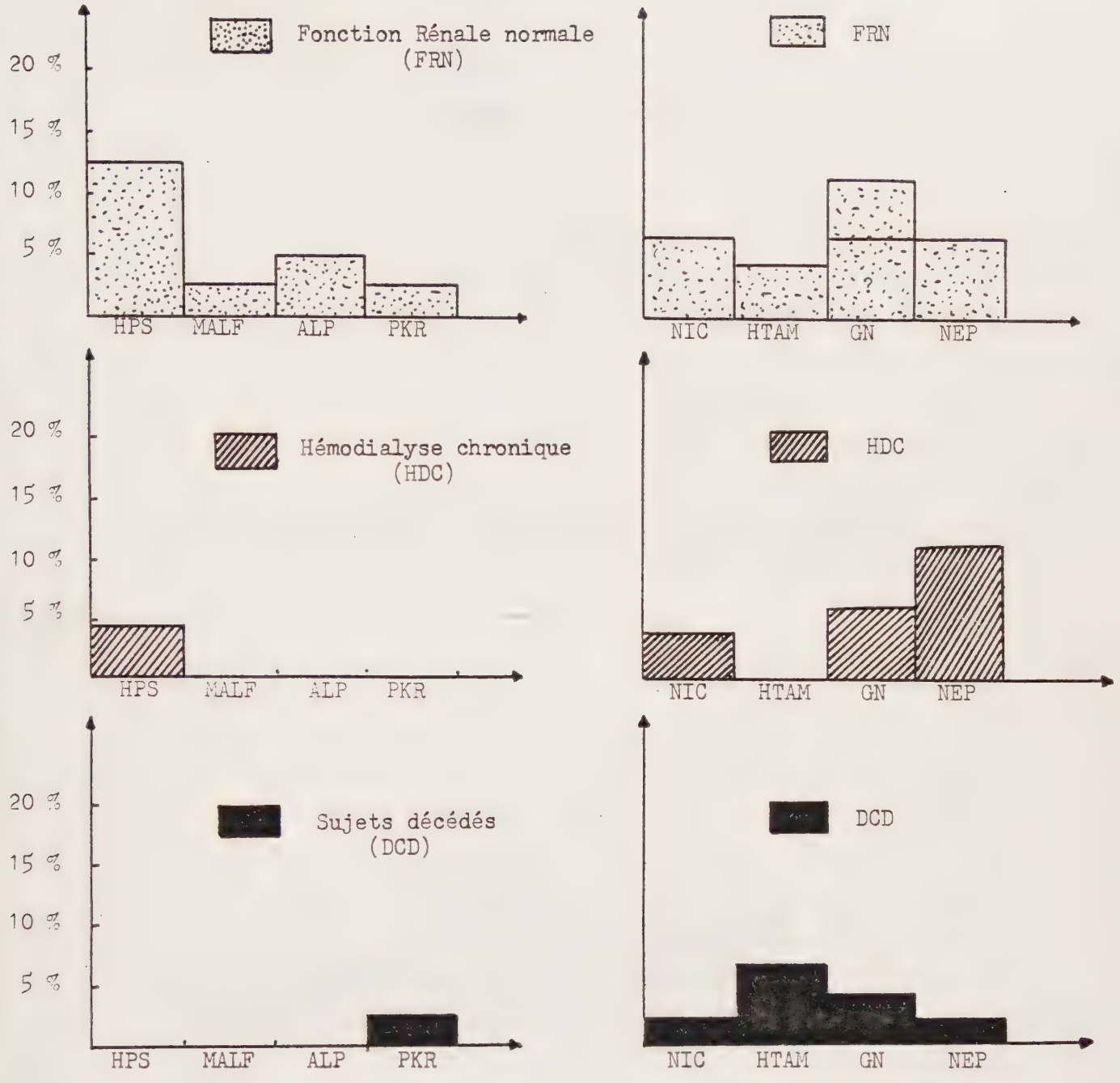


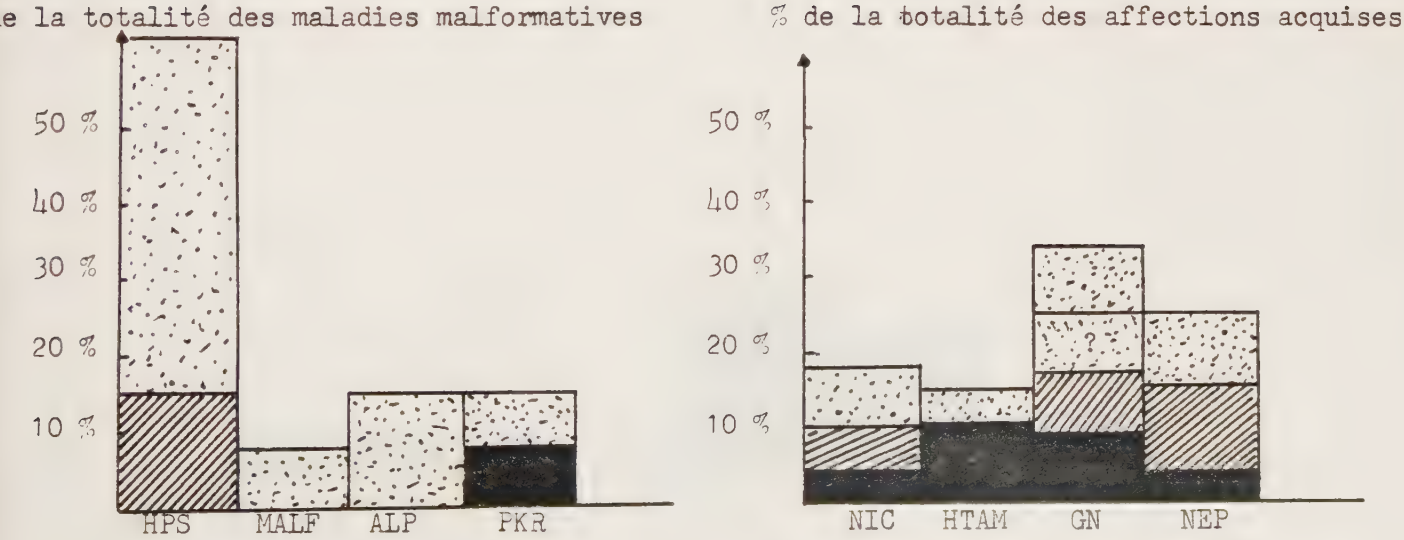
TABLEAU I : Répartition en fonction de l'âge et du sexe.

% de la population totale



% de la totalité des maladies malformatives

% de la totalité des affections acquises



Pathologie Malformative

Pathologie acquise

TABLEAU II : Répartition en fonction de la maladie initiale et Evolution

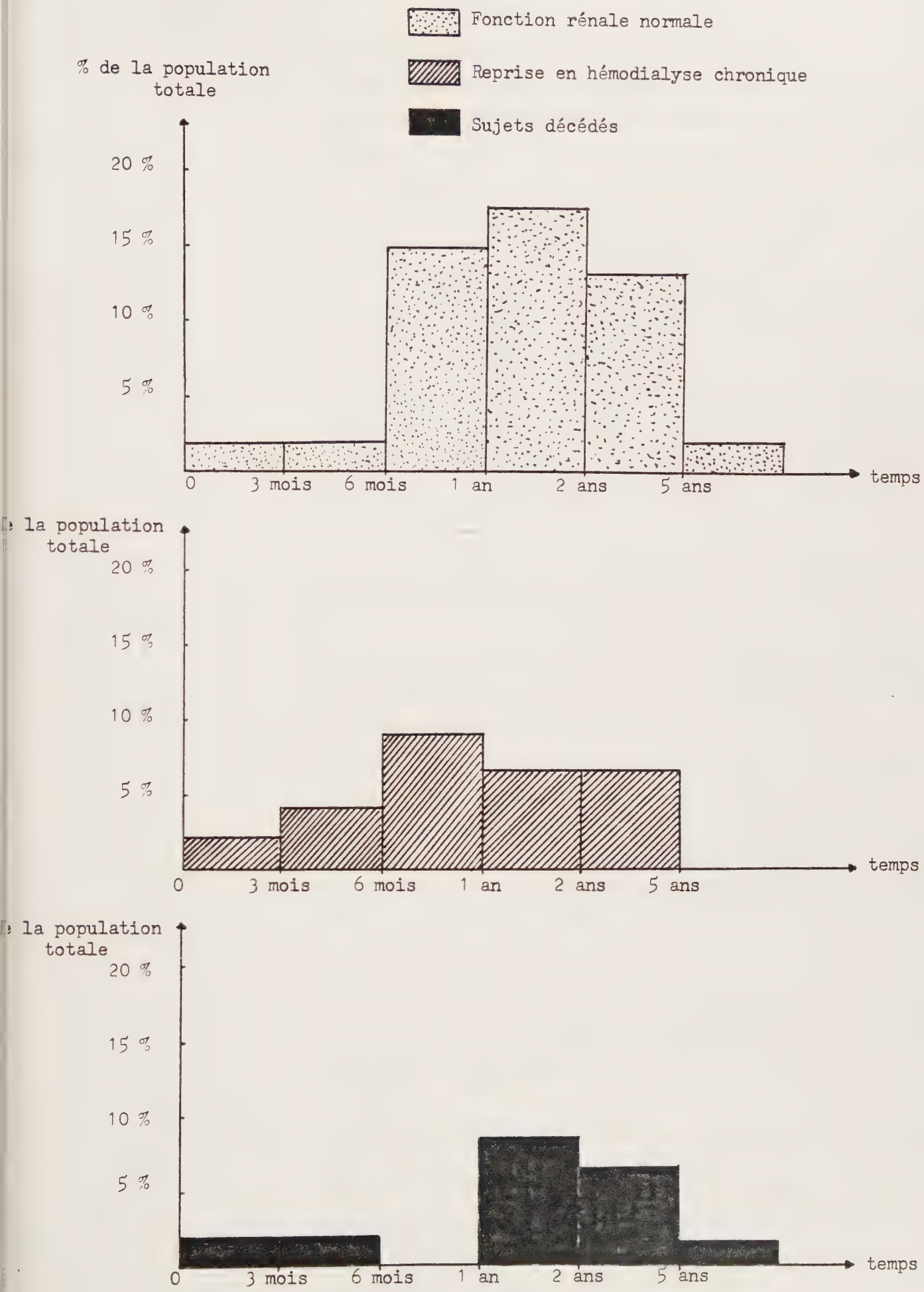


TABLEAU III : Durée d'hémodialyse avant transplantation et évolution

+ 4 glomérulonéphrites membranoprolifératives.
  - normocomplémentaires : 1 homme et 1 femme.
  - hypocomplémentaires (maladie des dépôts denses) : 2 hommes.
+ 3 glomérulonéphrites endo-extracapillaires dont une focale chez trois hommes.
+ 1 glomérulonéphrite extracapillaire chez un homme.
+ 1 hyalinose segmentaire et focale chez un homme.

+ Enfin il reste 9 cas ou malgré une analyse de la pièce de néphrectomie, l'état avancé des lésions n'a pas permie l'identification de la maladie primitive.

- Parmi ces 29 sujets, 10 ont actuellement une fonction rénale normale : 6 glomérulonéphrites, 2 néphrites interstitielles, 2 hypertensions malignes et une néphropathie non étiquetée (NEP).

L'histogramme de répartition en fonction de la maladie est présentée sur le Tableau II.

3° Durée de l'hémodialyse chronique avant la transplantation : elle varie entre 1 mois et 6 ans. (Tableau III)

4° Les incompatibilités donneur-receveur dans le système HLA :

a) Les reins de donneurs vivants : les sujets ayant reçu un rein de donneur vivant apparentés sont au nombre de 7 parmi lesquels :

- 2 donneurs HLA A.B.DR identiques : 2 soeurs. L'évolution est parfaite après bientôt 7 ans chez le premier receveur. Le deuxième a présenté une glomérulonéphrite extra-membraneuse "de novo" sur son transplant aboutissant à l'insuffisance rénale terminale en 2 ans, alors que les fonctions rénales du greffon avaient été normales pendant 2 ans.

- 5 donneurs semi-identiques :
  + la mère du sujet dans 3 cas : 2 ont une évolution très favorable supérieure à 5 ans. La troisième a présenté un rejet vasculaire rapidement évolutif dès le premier mois suivant la transplantation.

  + Enfin deux patientes ont reçu un rein semi-identique provenant d'un oncle, l'autre d'une soeur.
  La première a présenté une évolution favorable pendant plus d'un an, puis dégradé ses fonctions rénales en quelques mois : on a retrouvé un anticorps dirigé contre le transplant. (anti HLA A1).

La seconde a actuellement une évolution supérieure à 5 ans : elle présente des lésions de rejet chronique moyennement évolutif, avec fonctions rénales légèrement perturbées (créatininémie à 25 mg/l).

b) Les reins de cadavre.

Les critères de choix reposaient pendant la période d'étude sur le nombre de compatibilités au niveau des loci A et B du système HLA. Le locus DR n'est déterminé de manière systématique que depuis un an.

L'évolution à un an est schématisée sur les Tableaux IV à VI. Nous avons d'abord étudié cette évolution en fonction du nombre d'incompatibilités réelles sans tenir compte des incompatibilités potentielles. Les identités croisées étant reclassées d'après leur grade. (16, 29)

- Une identité croisée de grade 0 étant l'équivalent d'une identité vraie.
- Une identité croisée de grade 9 étant l'équivalent d'une incompatibilité vraie.

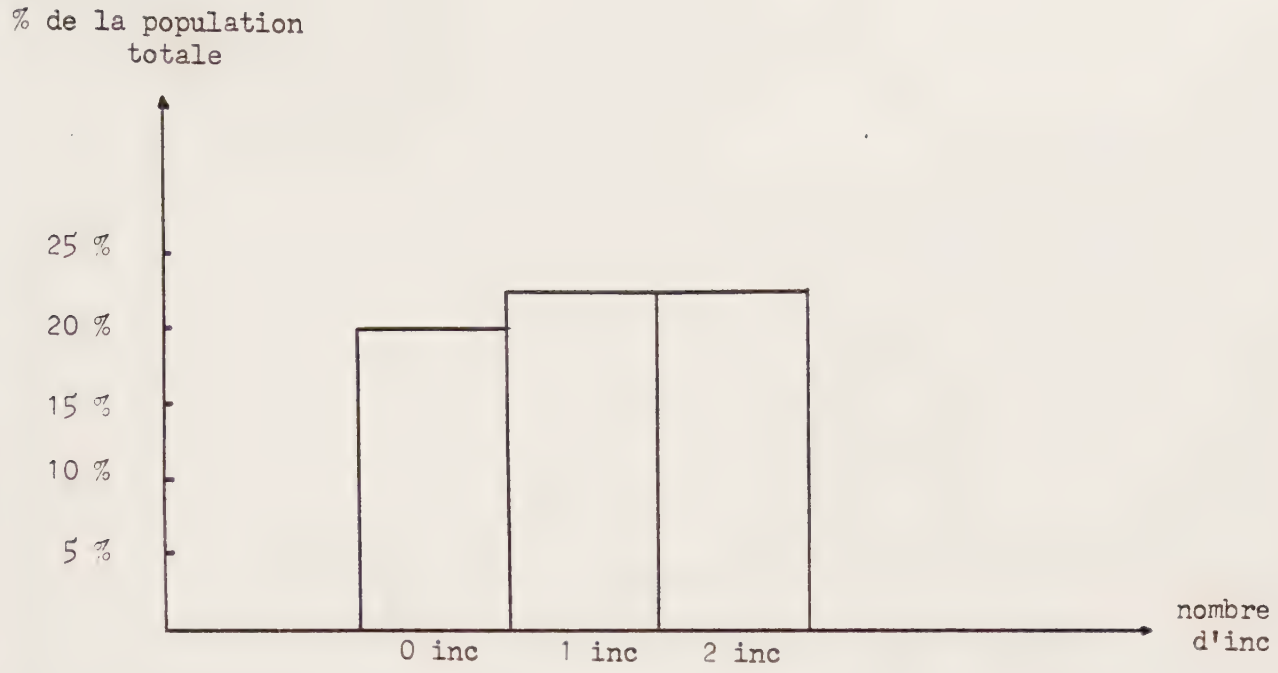
Nous avons assimilé les identités de grade 1 à des identités, celles de grade 5-6 à des incompatibilités potentielles, celles de grade 8 à des incompatibilités réelles (nous n'avons pas d'identités croisées d'autres grades dans notre population).

Le résultat figure sur l'histogramme des incompatibilités (Tableau IV).

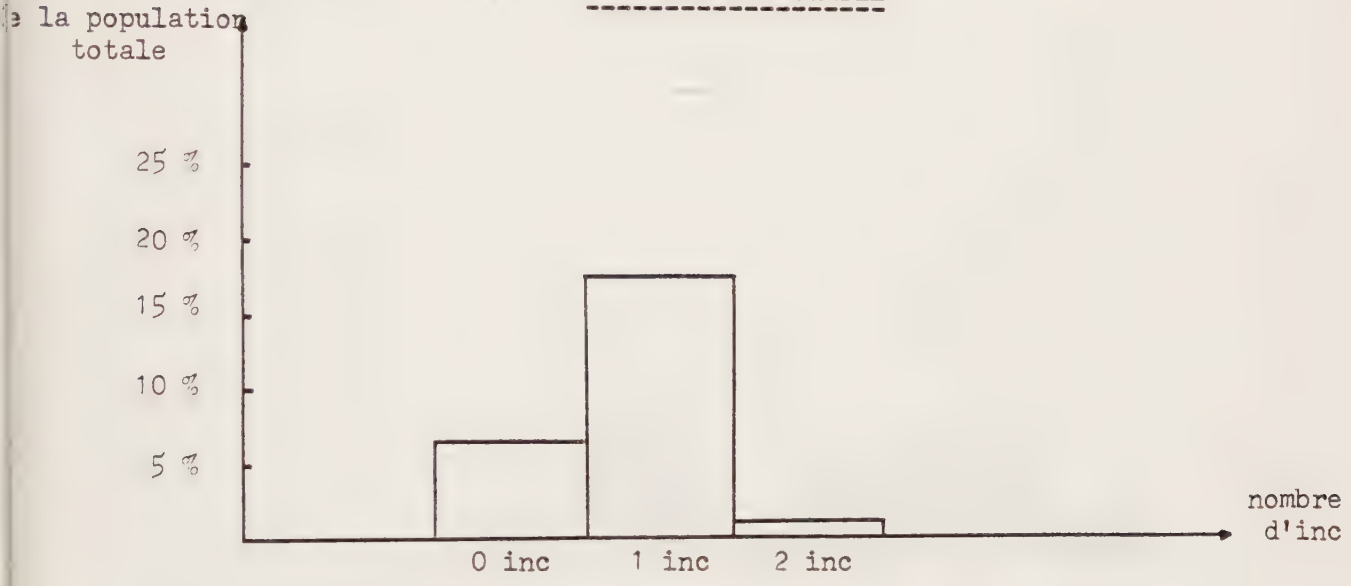
Bien que ce mode d'expression des résultats ne soit plus guère utilisé, nous avons ensuite établi le Net-histocompatibility-Ratio (NHR) de chaque sujet (Tableau V) et une correction du même type que ci-dessus a été apportée pour faire entrer en ligne de compte les identités croisées (Tableau VI)

5° Les immunisations préalables : Transfusions et grossesses

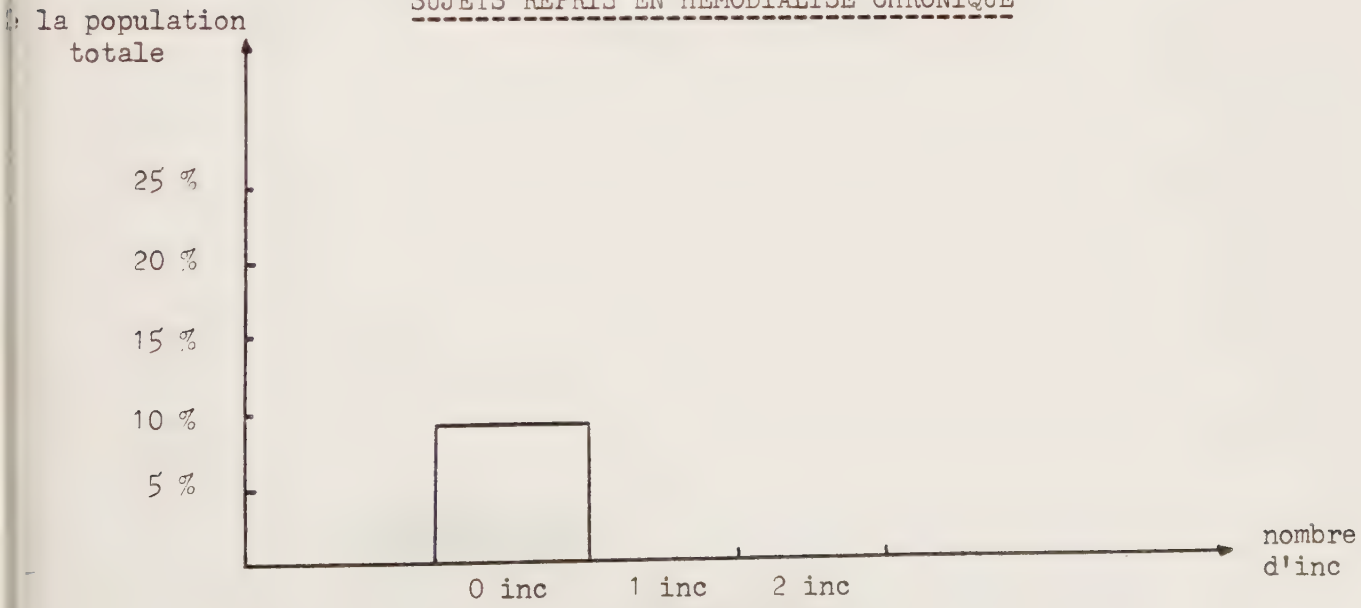
- Elles n'ont pas été étudiées en raison de l'absence de certaines données ; par ailleurs leur étude n'apporte rien au présent travail.
- On peut simplement signaler que jusqu'en 1976, les patients, dans la mesure du possible, n'étaient pas transfusés ; un nouveau protocole prétransplantation a alors été mis en place, au programme duquel figurent des transfusions systématiques avant greffe au nombre de 5 ou 6 au minimum.



EVOLUTION FAVORABLE

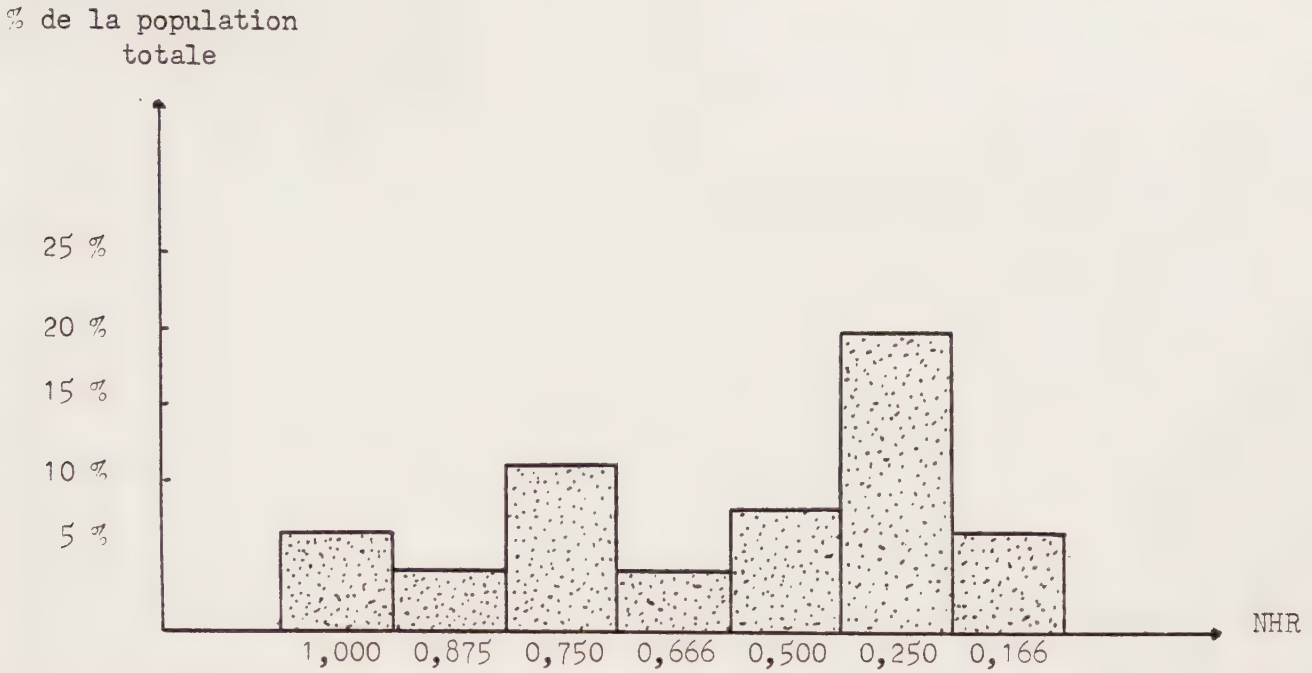


SUJETS REPRIS EN HEMODIALYSE CHRONIQUE

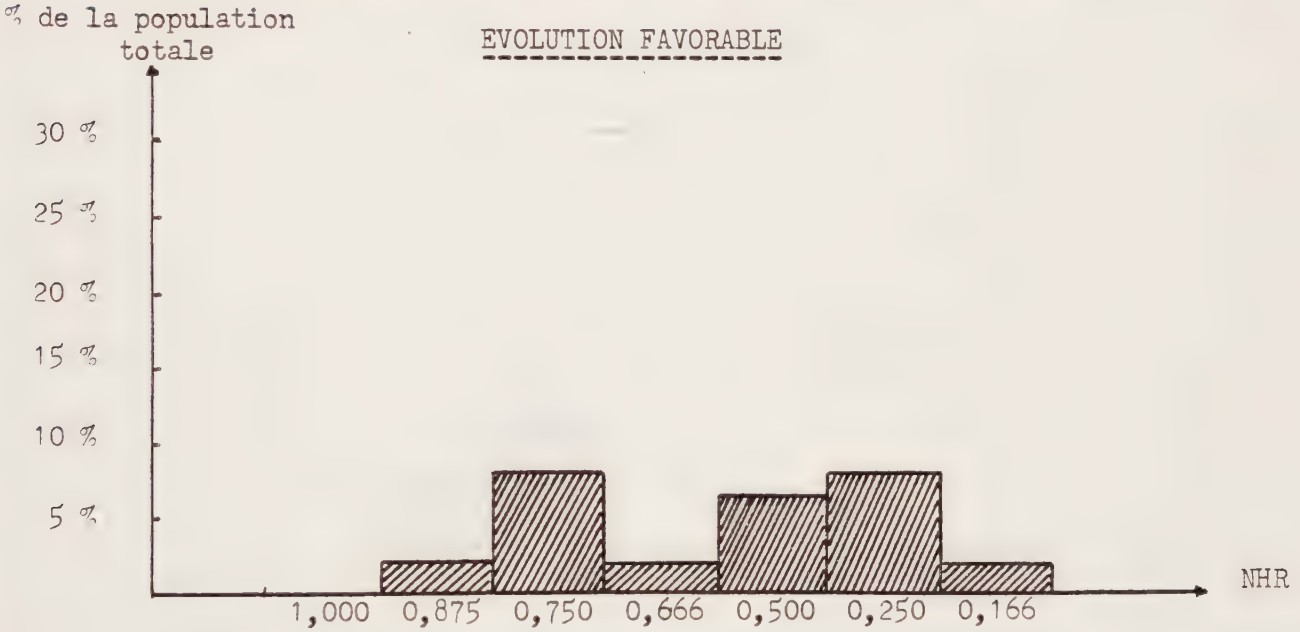


SUJETS DECEDES

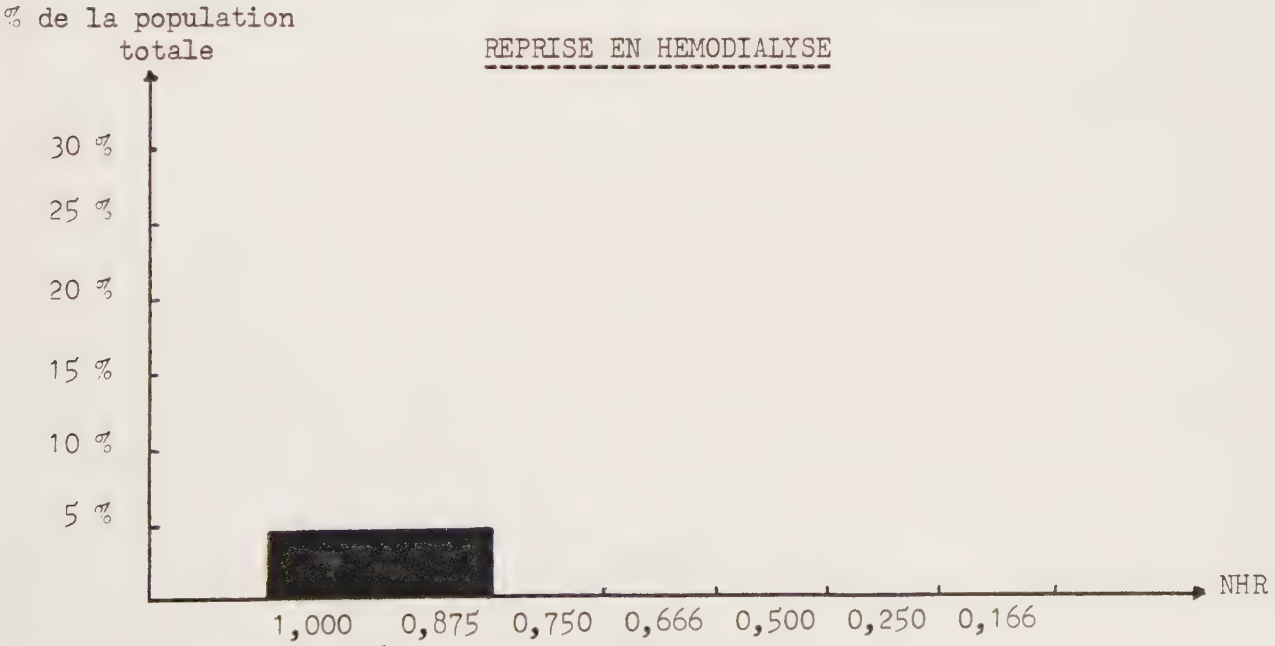
TABLEAU IV : Nombre d'incompatibilités réelles et évolution à 1 an



EVOLUTION FAVORABLE



REPRISE EN HEMODIALYSE



SUJETS DECEDES

TABLEAU V : Répartition en fonction du NHR et évolution à 1 an

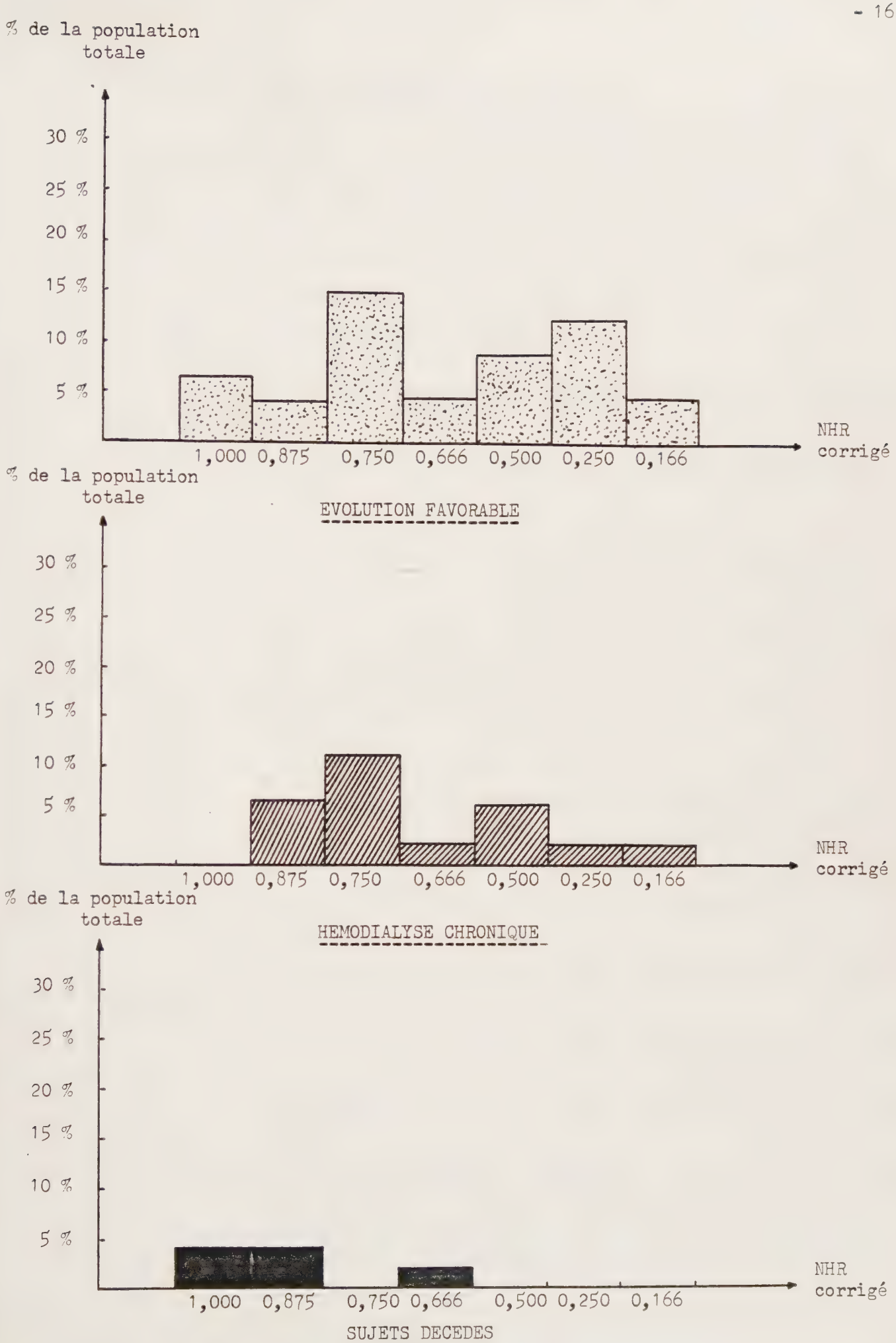


TABLEAU VI : Répartition en fonction du NHR corrigé et évolution à 1 an

3 - PROTOCOLES THERAPEUTIQUES UTILISES

Le protocole d'immunosuppression au long cours, et le traitement des épisodes de rejet sont actuellement assez bien codifiés pour une équipe donnée. Ils varient toutefois au fil des années, ces modifications seront mentionnées. En outre, certains protocoles tels que les échanges plasmatiques en sont encore au stade expérimental, et ils peuvent apporter d'importantes perturbations dans l'élimination des protéines urinaires.

A - Protocole d'immunosuppression standard :

Il comporte :

- Un premier conditionnement immunosuppresseur avant l'intervention associant :
  * 1 mg/kg de méthylprednisolone par voie intraveineuse directe
  * Une dose d'Azathioprine IV de 2 mg/kg
- Puis un traitement d'un mois associant 3 drogues :
  * Les corticoïdes : 1 mg/kg/jour de méthylprednisolone pendant 6 jours, suivi de doses dégressives de 10 mg/2 jours jusqu'à l'obtention d'un dose totale de 15 mg/jour. Le passage de la voie veineuse (méthylprednisolone) à la voie orale (prednisone) se fait dès la reprise du transit.
  * L'azathioprine est prescrite à la dose maxima tolérée entre 1 et 3 mg/kg/jour.
  * Le sérum antilymphocytaire (Institut Mérieux, LYON) : Le sujet en reçoit une à 4 ampoules par jour suivant sa tolérance appréciée sur la numération des plaquettes et les réactions générales. La durée de ce dernier traitement est de 1 mois ; les doses sont dégressives de 1 ampoule par 5 jours, comptés à partir de la fin du mois.
- A partir du 2e mois, le traitement immunosuppresseur ne comporte plus que 2 éléments :
  * La prédnisone à la dose de 15 mg/jour pendant 2 ans, puis doses lentement dégressives de 1 mg/mois pour arriver à 10 mg/jour.
  * L'azathioprine entre 1 et 3 mg/jour toujours à la dose maximale tolérée.
  * Les premiers transplantés recevaient en plus 2 injections intramusculaires de sérum antilymphocytaire par semaine, mais celles-ci étant très mal supportées (réactions locales et générales très marquées) ont été supprimées du protocole, d'autant que la preuve de leur efficacité n'était pas apportée.
- Lorsque l'évolution est favorable, la surveillance clinique et

biologique intensive, le premier mois, est progressivement espacée et devient rapidement beaucoup moins contraignante pour le malade.

* Pendant le premier mois d'évolution qui s'effectue en milieu hospitalier, une surveillance quotidienne est effectuée, comportant :
  + Numération formule sanguine
  + Numération plaquettaire
  + Test de Coombs
  + Dosage du complément (méthode hémolytique) auxquelles s'ajoutent 3 fois par semaine :
  + Clairance de la créatinine endogène, protéinurie, ionogramme plasmatique et urinaire
  + Nombreux prélèvements bactériologiques, viraux et parasitologiques
  + Immunoélectrophorèse du sang et des urines + dosages pondéraux
  + ainsi que l'étude de nombreux paramètres immunologiques humoraux et cellulaires qui ne seront pas décrits car ils ne concernent pas la présente étude.

* A domicile, le sujet subit des contrôles bihebdomadaires pendant 1 mois comportant :

  + Des examens sanguins :
    - Urée - créatinine- hématocrite
    - NF et plaquettes

  + Des examens urinaires
    - Urée-créatinine
    - Protéinurie

  + Calcul de la clairance de la créatinine

  + Sont en outre ajoutés avant chaque consultation : étude de la fonction hépatique, bactériologie urinaire, compte d'Addis.

  + A cela, s'ajoutent une immunoélectrophorèse du sang et des urines et des examens immunologiques pratiquées le jour de la la consultation accompagnés des dosages pondéraux correspondant.

Après ces deux mois, les bilans subissent un espacement progressif. Les deux immunoélectrophorèses couplées restent pratiquées avant chaque consultation, de même que les prélèvements immunologiques.

- Lorsque l'évolution est moins favorable, des examens plus complexes et lourds sont mis en jeu, en vue de déterminer si l'accident est de nature immunologique ou non ; dans l'affirmative, des protocoles thérapeutiques beaucoup plus lourds sont utilisés. Nous allons successivement détailler ces différents traitements et leurs indications telles qu'elles sont codifiées actuellement.

B - Protocole de traitement des crises aigues du transplant :

Les critères de diagnostic de la crise sont ceux habituellement utilisés en l'absence de toute autre cause de détérioration de la fonction rénale.

- Cliniques : fièvre, frissons, asthénie, augmentation de volume du transplant qui est sensible à la palpation, hypertension artérielle.

- Biologiques :
  * Elévation de la valeur de la créatininémie d'au moins 50 %
  * Diminution d'au moins 25 % du chiffre de la clairance de la créatinine.

I - Les armes thérapeutiques utilisées sont de 3 ordres :

- Corticothérapie à doses élevées
- Radiothérapie locale
- Plasmaphérèses

Les globulines antilymphocytaires ne sont pas utilisées comme traitement des crises du transplant.

1° La corticothérapie :

On utilise d'abord :

a) Le protocole à 4 mg/kg/jour ou P4, qui comporte successivement des doses de méthylprednisolone de 4 mg/kg/j pendant 2 jours
3 mg/kg/j pendant 1 jour
2 mg/kg/j pendant 2 jours,

puis on diminue la dose de 20 mg par 2 jours jusqu'à l'obtention d'une dose de 1 mg/Kg/jour, enfin on donne des doses dégressives de 10 mg tous les 5 jours afin de revenir à la dose de 15 mg/jour de prednisone, c'est-à-dire au niveau du traitement au long cours.

b) Dans un deuxième temps, seront pratiquées les "doses Flash" soit 15 mg/kg/jour de corticoïdes pendant 3 jours consécutifs, 2 séries séparées par un intervalle de 3 jours pendant lesquels on reprend le traitement antérieur. Les doses flash ne doivent pas être répétés dans le mois. Ce protocole a été modifié depuis octobre 1979 et remplacé par le protocole suivant :

Une série de 3 doses flash à 15 mg/kg/jour pendant 2 jours et une diminution progressive des doses comme pour le P4.

2° La radiothérapie locale :

Elle représente une dose totale de 800 rads distribués en 4 séances sur le greffon (cobalthérapie).

3° Les plasmaphérèses :

Ce sont des échanges plasmatiques en flux discontinu sur "HEMONETICS 30" selon un protocole déjà publié. (34)

- 150 % du volume plasmatique théorique est échangé à chaque séance.
- La solution de remplacement est constituée d'albumine et de sérum physiologique.
- Aux deux derniers tours, on remplace par du plasma frais congelé isogroupe ABO Rhésus.
- Comme voie d'abord, on utilise la fistule artérioveineuse lorsqu'elle n'est pas bouchée ou bien une voie veineuse, ou encore un shunt artério-véineux.
- On pratique avant et après chaque plasmaphérèse les examens suivants de façon systématique :
  + protéinémie
  + fractions C3, C 4 et C1Q - facteur du complément
  + Recherche d'immuns-complexes de cryoglobulines
  + recherche d'anticorps (lymphocytotoxiques à froid)
  + recherche d'anticorps anti HLA
  + recherche d'anticorps anti lymphocytes B

II - Les indications

1° Un premier rejet est toujours traité par un protocole à 4 mg/kg.

2° Les doses flash sont utilisés pour un rejet résistant au P4, ou lors d'un deuxième rejet. On traite au maximum deux crises le premier mois. On accepte parfois un troisième traitement si le sujet est en bon état, et après mûre réflexion.

3° La radiothérapie est utilisée en cas de rejet résistant aux traitements précédents. Depuis un an, elle peut s'intégrer dans n'importe quel protocole de traitement si le sujet ne réagit pas à celui ci au bout de trois jours.

4° Les plasmaphérèses ont 5 indications :

a) Les rejets aigus échappant au traitement corticoïde.

b) Les rejets traités qui n'aboutissement pas à une normalisation de la fonction rénale 2 jours après la troisième dose flash. Ce protocole est randomisé avec l'équipe de GRENOBLE. (35)

c) Les rejets ou existent des anticorps dirigés contre les lymphocytes B du donneur (14)

d) Les sujets ayant reçu des doses de corticoïdes élevées, ou présentant une contre-indication à l'élévation de ces doses.

e) Les rejets associés à l'apparition dans le sérum d'anticorps anti HLA A ou B dirigés contre un antigène porté par le transplant.

4 - BILAN EVOLUTIF GLOBAL après 6 ans et demi d'expérience

Nous dresserons d'abord un bilan de l'état de nos transplantés à la date limite fixée au 1er mars 1980, puis nous essaierons de distinguer les différents modes évolutifs.

1° Etats des différents sujets au 1er mars 1980 :

Sur les 46 patients entrant dans cette étude,

1- Huit sont actuellement décédés :

- un sujet est décédé au 29e jour post-opératoire d'une septicémie survenue à la suite d'une infection du site de transplantation chez un sujet cachectique.
- un deuxième patient est décédé après trois mois d'évolution, avec une fonction rénale normale : refus de soin par attitude suicidaire.
- Quatre patients sont morts au cours du 5e mois après la transplantation :
  + Une femme d'un oedème suraigu du poumon d'étiologie non déterminée avec une créatininémie à 40 mg/l.
  + Un homme d'une mucormycose cérébrale avec un rejet chronique. (9).
  + Une femme qui avait été reprise en dialyse au bout de 4 mois, est décédée d'une septicémie contractée lors d'une hémodialyse sur un poste contaminé (conditions de travail précaires).
  + Enfin, un dernier patient est décédé d'une embolie pulmonaire massive, quinze jours après reprise en hémodialyse.
- Une patiente est décédée après un an d'évolution, d'une hémorragie digestive survenue après une varicelle maligne avec aplasie médullaire. Ce sujet avait des fonctions rénales normales. (34)
- Enfin le huitième patient est décédé après deux ans d'évolution, d'une hémorragie digestive : il présentait un rejet chronique sévère avec altération des fonctions rénales. Il était traité par indométacine.

2- Douze malades ont été repris en hémodialyse chronique au bout d'un temps d'évolution compris entre 3 mois et 4 ans.

a) 4 patients ont été repris en hémodialyse entre le 70e et le 90e jours après la transplantation. 3 présentaient des lésions de rejet vasculaire sévères ; des anticorps dirigés contre le greffon ont été retrouvés dans deux cas. Pour le quatrième patient, la cause de l'échec reste mal élucidée.

b) 4 sujets ont été repris en hémodialyse après une durée d'évolution comprise entre le 90e et le 180e jours.

- l'un déjà cité en raison d'une nécrose ischémique de son transplant.
- les 3 autres du fait d'un rejet vasculaire sévère : tous trois présentaient des anticorps à chaud dirigés contre les lymphocytes B du donneur. Un traitement par plasmaphérèses n'a pu enrayer l'évolution défavorable. (35)

c) Un malade a évolué 8 mois avec une fonction rénale normale, deux épisodes de crises interstitielles ayant été régressives sous traitement ; il a alors présenté un rejet de type vasculaire aboutissant à la reprise en hémodialyse chronique en 2 mois. Il présentait des anticorps dirigés contre les lymphocytes B du donneur.

d) Enfin, 3 patients ont été repris en hémodialyse chronique après plus d'un an d'évolution :

- Une femme a présenté un rejet vasculaire au 18e jour nécessitant la reprise en hémodialyse temporaire. Un traitement par plasmaphérèses a coïncidé avec une amélioration progressive qui a permis une vie sans hémodialyse pendant 14 mois. (35)
- Une femme a présenté un rejet vasculaire tardif après deux ans d'évolution. On a pu mettre en évidence un anticorps dirigé contre le transplant. (anti HLA-A1)
- Un homme a présenté une glomérulonéphrite extramembraneuse "de novo" sur son transplant provoquant une détérioration progressive des fonctions rénales qui étaient parfaitement normales après deux ans d'évolution et aboutissant à l'insuffisance rénale terminale au bout de 4 ans.

3- 3 patients présentent actuellement des fonctions rénales modérément perturbées avec créatininémie voisine de 25 mg/l.

- Une femme greffée depuis bientôt 6 ans qui présente un rejet de type chronique moyennement évolutif.

- Un homme transplanté pour la deuxième fois il y a 3 ans 1/2, qui a eu une évolution parfaite pendant deux ans et présente actuellement une récidive de sa maladie initiale que vient de compliquer récemment une glomérulonéphrite aigue.

- Un homme transplanté il y a treize mois qui a présenté un syndrôme hémolytique et urémique traité par plasmaphérèses dont la fonction rénale est actuellement stabilisée.

4- Enfin 21 sujets ont actuellement des fonctions rénales normales :

- Un sujet est greffé depuis presque 7 ans

- 3 depuis plus de 5 ans après une ou deux crises interstitielles régressives.

- 5 sujets ont une évolution supérieure à 4 ans, et parmi ceux-là :

  + Une femme présente une glomérulo-néphrite extra membraneuse "de novo" sans altération de la fonction rénale.

  + Une femme a présenté un rejet de type vasculaire au 30e jour, avec production d'anticorps lymphocytotoxiques à froid probablement protecteurs (11,12)
  A partir du 3e mois, on a assisté à une récupération progressive de la fonction rénale ; la créatininémie est actuellement inférieure à 20 mg/l.

  + Une troisième patiente a présenté une nécrose de la majeure partie de son transplant du fait d'une thrombose d'une des deux artères du greffon. La destruction des 3/4 du greffon a été suivie d'une hypertrophie compensatrice permettant aux fonctions rénale de se normaliser.

  + 4 patients évoluent depuis 3 ans 1/2 :

    * L'un présente une protéinurie permanente sans aucune altération de la fonction rénale.

    * Un autre a posé un problème d'obstacle urétéral avec nécrose du bassinet nécessitant une reprise opératoire après laquelle le transplant a retrouvé une fonction normale. (6)

  + Une patiente a une évolution sans incidents depuis 2 ans.

  + 5 sujets évoluent depuis plus de un an :

    * L'un présente une protéinurie intermittente sans autre

anomalie.

* 2 patients ont présenté un rejet résistant aux corticoïdes Un traitement par plasmaphérèses coïncide avec une normalisation des fonctions rénales dans les deux cas. Chez l'un des patients, des anticorps dirigés contre les lymphocytes B du donneur ont été mis en évidence, par contre la cause de la résistance au traitement corticoïde est restée inconnue chez l'autre. (14)

+ Il reste deux patients ayant maintenant dix mois d'évolution, qui n'ont présenté aucune crise interstitielle.

2° Différents modes évolutifs : ils sont regroupés en évolutions favorables et échecs.

a) Les sujets ayant une évolution favorable :

On peut distinguer parmi eux :

+ Les sujets ayant eu une évolution favorable d'un seul tenant sans crise aigue clinique : ils sont au nombre de 6 dans notre population :

* Un patient est greffé depuis plus de 5 ans.
* Un autre est greffé depuis plus de 4 ans.
* Un troisième est greffé depuis plus de 3 ans.
* Enfin 3 sujets qui ont été greffé il y a un peu plus de un an.

+ Les sujets qui ont eu une évolution favorable mais émaillée de crises aigues :

* 11 sujets ont présenté une seule crise dont le diagnostic n'était d'ailleurs pas formel dans deux cas. Cette crise est survenue :

. A J + 8 : un cas douteux.
. Au cours de la 2e semaine dans 2 cas dont une crise Ro.
. A J + 30 dans 6 cas.
. A J + 80 dans 2 cas.

* 4 sujets ont présenté 2 crises aigues régressives :
La première survenant : . A J + 8 dans un cas.
. Au cours de la 3e semaine, 2 cas.
. A J + 30, un cas.

La deuxième survenant : . J + 30 (→35) dans 3 cas.
. J + 60 dans un cas.

* Enfin 4 sujets ont présenté 3 crises aigues :
2 sujets dans les 3 premiers mois : . A J + 8
. A J + 40
. A J + 70

2 sujets ont eu des crises beaucoup plus tardives :
. La première à J + 8 dans un cas
J + 30 dans un cas
. La deuxième et la troisième crise survenant à J +180.

b) Les sujets ayant une évolution défavorable :

+ Une jeune patiente a présenté un rejet à J + 8 qui n'a jamais récupéré.

+ 2 deuxièmes greffes n'ont jamais présenté de fonction normale.

+ Un sujet est décédé à J + 29 d'une septicémie, (fracture rénale.)

+ 9 patients ont présenté un échec de la transplantation en raison d'un rejet de type humoral aboutissant à la perte du greffon en 3 à 10 mois : ils ont tous présenté une première crise aigue à J + 8. La deuxième crise survenant :

* A J18 dans un cas déjà décrit obligeant à une reprise en hémodialyse temporaire puis récupération d'une fonction rénale partielle pendant 14 mois.

* A J30 dans un cas (la première crise de J + 8 avait été particulièrement sévère).

* Entre J40 et J55 dans 6 cas. Les traitements pratiqués alors entraîneront une amélioration partielle mais l'évolution se fera inéxorablement vers l'insuffisance rénale terminale.

* Enfin un sujet a présenté une deuxième crise à J + 30, une troisième à J + 80 avec à chaque fois bonne réversibilité clinique et biologique sauf une chose : le volume du greffon restera toujours très important.

+ 4 sujets ont présenté un rejet chronique : 3 d'entre eux décéderont en cours d'évolution :

* 2 de complications peut-être liées à l'emploi de thérapeutiques très lourdes (1 mucormycose - 1 hémorragie digestive) : l'un avait présenté un rejet à J + 8.

* Un d'un OAP d'étiologie inconnue.

* La dernière va perdre son greffon en 2 ans 1/2. (On lui retrouvera un anticorps anti HLA A1 dirigé contre son transplant.

+ Enfin il reste 4 sujets :

* 2 ont perdu leur greffon pour des causes non immunologiques.

* 2 sont actuellement stabilisés avec une fonction rénale subnormale dans un cas et normale dans l'autre, peut-être à la suite d'un traitement par échanges plasmatiques.

Un des buts de cette étude est la mise en évidence si possible de facteurs permettant dès le premier épisode de crise aigue de prévoir l'évolution à long terme. Or, un examen de ce qui précède nous a permis de constater deux faits qu'il nous semble important de mentionner car ils pourront éclairer différents points de notre étude :

1° L'existence de pics de fréquence dans la date de survenue des crises aigues.

2° L'existence d'un facteur pronostic lié à la date de survenue du premier rejet.

1° Différents pics de fréquence

- Au cours du 1er mois, on rencontre des épisodes de crise aigue :
  + Autour de J 8
  + Autour de J 18
  + Autour de J 30
- Plus tardivement, dans les 3 premiers mois, on note un pic de fréquence :
  + A J 45 (40 → 55)
  + A J 70 (60 → 80)
- Et ultérieurement, il existe encore des crises aigues avec une relative fréquence autour de J + 180 et J + 240.

2° Incidence pronostique de la date du rejet :

La crise de J 8 serait d'assez mauvais pronostic :

- En effet les 11 sujets repris en hémodialyse (sujets décédés dans l'intervalle y compris) à un an et ayant présenté une crise aigue au cours du premier mois, l'ont présenté à J + 8. On peut leur adjoindre :

+ 2 sujets ayant présenté un rejet chronique : un qui avait une crise aigue clinique à J 8 et une deuxième qui a fait une crise sans manifestation clinique. (Nous en reparlerons plus loin)

- Par contre sur 13 sujets ayant une évolution favorable à long terme, et qui ont présenté une crise aigue au cours du premier mois :

  + 4 sujets l'ont présenté à J + 8
  + 2 sujets l'ont présenté entre J + 18 et J + 21
  + 7 sujets l'ont présenté entre J + 26 et J + 35

  auxquels on peut adjoindre 5 sujets :

  + 2 ont fait une crise Ro à J + 8 et à J + 18 respectivement.
  + 4 ont fait une crise sans signe clinique :
    . 2 à J + 18
    . 2 à J + 8

Si on rassemble ces données dans le tableau suivant :

Evolution / Date du 1er rejet	Favorable	Défavorable	
J + 8	4	12	16
J + 30	7	0	7
	11	12	23

Test exact de FISCHER $p < 0,002$

Enfin, si on fait entrer dans le tableau, les crises sans manifestations cliniques et les crises Ro :

Date du rejet en incluant Ro et les crises latentes :

Date du 1er rejet \ Evolution	Favorable	Défavorable	
J + 8	7	13	20
J + 30	7	0	7
	14	13	27

Test de FISHER : $p < 0,01$

Enfin, si on ajoute les crises de la troisième semaine, et qu'on les regroupe avec celle J + 30 :

Date du 1er rejet \ Evolution	Favorable	Défavorable	
J + 8	7	13	20
J + 18	4	0	4
J + 30	7	0	7
	18	13	31

Après regroupement J + 18 et J + 30.

Test de FISHER $p < 0,001$

Ces résultats nous surprennent, car ils sont en désaccord avec de nombreuses données de la littérature qui semblent montrer qu'une première crise aigue du transplant au cours du premier mois n'influence pas le pronostic à long terme. Il n'entre pas dans notre propos de discuter les facteurs qui pourraient expliquer cette discordance.

B - Matériel biologique

Il est constitué par 1000 dosages couplés dans le sang et dans les urines de 24 heures de 7 protéines jusqu'en avril 76 et une huitième depuis cette date.

Ces protéines sont classées par poids moléculaire (PM) croissant :

- la sidérophylline : PM 92 000
- la céruloplasmine
- l'immunoglobuline G (IgG)) PM 160 000 qui pourraient avoir un comportement différent au niveau du glomérule du fait du rôle immunologique connu de la seconde.
- l'immunoglobuline A (IgA) : PM 180 000
- la fraction C_3 du complément : PM 185 000) On ne sait pas actuellement sous quelle forme ces 2 protéines sont éliminées (peut être des unités monomères pour la deuxième qui gardent la même antigénicité.)
- l'haptoglobine : PM 240 000.
- l'α2 macroglobuline : PM 840 000
- l'immunoglobuline M (IgM) : PM 1 million.

Ces dosages ont été effectués par immunodiffusion radiale selon une méthode établie au laboratoire de biochimie (17) dérivée de la méthode de MANCINI (28). Elle consiste à attendre la diffusion finale des protéines pour effectuer la mesure des diamètres des précipités.

Ont été également pris en compte dans cette étude, quatre dosages immunologiques sériques.:

- la fraction C_1q du complément : dosage effectué sur plaque selon la technique de BERTHOUX (2).
- le facteur B et la fraction C_4 du complément : dosages effectués par immunodiffusion radiale selon la méthdoe de MANCINI, sur plaques BEHRING.
- enfin le complément par la méthode hémolytique : dosage effectué par le laboratoire central de biologie de l'hôpital.

Le diagnostic de crise aigue du transplant repose essentiellement sur des critères biologique : élévation de la créatininémie de 50 % et/ou baisse de la clairance de la créatinine de 25 %, ces 2 paramètres sont utilisés comme système de référence pour apprécier l'état fonctionnel du rein à la date considérée.

Nous avons ajouté à ces 2 critères, la natriurèse des 24 heures exprimées en mEq/24 heures, dont la chute semble un bon argument en faveur du

diagnostic de rejet au moins dans les crises aigues précoces. (1)

II - METHODES

La quantité importante des données numériques concernant chaque malade, nous a conduit à l'établissement de tableaux individuels. Le mode répétitif des calculs a incité à l'utilisation de la technique informatique et secondairement a permis un traitement statistique plus facile, les données étant déjà enregistrées. Cependant, ce traitement s'est avéré un peu limité comme nous le verrons par la structure même des tableaux.

1° Constitution des tableaux : les données à analyser sont donc une série de dosages couplés sur sang et urines de 24 heures, des 8 protéines citées plus haut, qui reflètent de manière ponctuelle la protéinurie, à des dates très rapprochées au début (2 par semaine pendant le premier mois d'évolution post greffe). Elles ont été ordonnées dans chaque tableau selon cet ordre chronologique, une colonne correspondant à un jour J + x : x représentant la datation en jour post-greffe.

A chaque date considérée figurent également les autres données précédemment citées.

+ Le système de référence appréciant l'état fonctionnel du rein
  - créatininémie exprimée en mg/l.
  - clairance de la créatinine exprimée en l/mn.
  - natriurèse des 24 heures exprimée en mEq/24 h.
+ le dosage du complément CH 50 en U hémolytique et de ses fractions C3 et C4 en mg/100 ml.
  C1Q en pourcentage,
  et du facteur B en mg/100 ml.
+ Enfin certaines données nécessaires à l'exploitation des dosages étudiés.
  - diurèse des 24 heures en l.
  - protéinurie des 24 heures exprimée en g/l.
  - protéinurie concentrée exprimée en g/l.

Pour éviter un recours fréquent aux dossiers, certaines lignes ont été réservées aux renseignements d'ordre clinique et thérapeutique exprimés selon un code (explicité en annexe) permettant l'enregistrement simultané avec celui des données numériques. La structure primitive du tableau a donc été utilisée pour l'enregistrement par l'ordinateur. Par la suite, un programme d'impression a permis l'obtention de tableaux d'une plus faible surface et d'une agréable lecture.

Lors de l'enregistrement, les dossiers ont été classés par l'ordinateur d'après leurs noms mais également d'après la maladie initiale

33 bis

PATIENT-Date de transplantation 040976

Nom G_____
Prenom J_____
Sexe M
Date de naissance 040250
Groupe sanguin
HLA DR??B08B08A01A01
LEWIS A?B?
Donneur-ase 11
Groupe sanguin O+
HLA DR??B08B08A01A01
LEWIS A?B?

Exemple de tableau individuel

Date	9	16	22	30	37	44	52	67
Poids	56,5	53,5	55,5	58	59	58	55	59,5
Clinique					RA2I	RA2I	RA2I	
Clinique								
Corticotherapie	P2/10	P2/17	P2/23	P2/31	P4/2	S1	S2	P4/17
Therapie a visee immunitaire	SAL	SAL	SAL	SAL				
Therapie a visee immunitaire								
Na urinaire	245	336,4	260	224	74,8	228,8	51,2	151
Creatinemie	15	14	15	15	21	20	14	12
Clairance de la creatinine	59	59	72,2	72,6	45,5	56,2	46,9	47
CH 50	30,2	33,1	36	54	51	36	52,4	
Diurese des 24h (debit urinaire/mn)	2,5	2,9	2,7	2,8	1,65	1,9	1,55	2
Proteinurie des 24h	,4	,05	,15	,35	,4	,2	,2	,05
K:coefficient concentration urinaire	30	28	28	46	47	42	28	12
Proteines plasmatiques	51	57	54	57	64	59	58	
Beta siderophiline SANG	240	250	270	330	350	235	250	255
Beta siderophiline URINES	17	32	25	66	75	25	14	95
Alpha 2-haptoglobulines SANG	220	192	208	240	228	228	280	464
Alpha 2-haptoglobulines URINES	0	0	0	0	30	0	0	0
Alpha 2-ceruloplasmines SANG	30	32	31	36	34	24	30	36
Alpha 2-ceruloplasmines URINES	0	0	0	9	6	0	0	0
Alpha 2-macroglobulines SANG	140	166	176	192	248	232	284	248
Alpha 2-macroglobulines URINES	0	0	0	0	0	0	0	0
Beta 1 C/Beta 1 AC1 SANG	94	92	144	144	144	144	120	160
Beta 1 C/Beta 1 AC1 URINES	0	0	0	0	20	0	0	0
Ig G SANG	1360	1300	1040	1400	1860	1100	1000	1160
Ig G URINES	148	180	90	206	252	158	122	39
Ig A SANG	120	122	124	120	144	130	110	148
Ig A URINES	0	0	0	29	44	0	0	0
Ig M SANG	30	24	38	36	38	22	10	20
Ig M URINES	0	0	0	58	46	0	0	0
Fraction C4	22	18	24	29	48	46	48	
Facteur B	17	14	19	21	26	19	26	

et l'évolution de la transplantation. Ces indications codées constituent une clé pour avoir accès au dossier. Elles figurent également en annexe.

2° Le matériel électronique utilisé est un micro ordinateur TEKTRONIX 4051 disposant :

- d'un écran cathodique sur lequel s'affichent les différentes fonctions offertes par les programmes ; il permet également de visualiser les courbes et les tableaux de valeurs avant le tracé ou l'impression.
- d'un traceur de courbe avec possibilité de sortie de 4 courbes de couleurs différentes.
- d'une imprimante
- d'une unité à disque : les données du présent travail ainsi que les programmes de traitement de l'information occupent presque totalement les 640 000 caractères disponibles sur un disque.
- d'une photocopieuse permettant d'obtenir de façon très rapide une courbe affichée sur l'écran, sans repasser par le traceur dont le temps de travail est plus long.

Les données ont été enregistrées par l'utilisateur lui-même sous le contrôle de l'ordinateur (établissement d'intervalles de valeurs dans lesquels doivent être compris les dosages);après enregistrement, les données ont été stockées sur un disque.

3° Exploitation des données : elle s'est faite en plusieurs temps.

a) Impression des tableaux individuels, à l'aide d'un programme spécial, ce qui permet de les conserver dans chaque dossier, grâce à leur format réduit.

b) Analyse descriptive : pour tous les malades successivement et pour chaque protéine, on a déterminé aux différentes dates :

- la clairance
- la clairance fractionnelle
- le coefficient de sélectivité de CAMERON (10).

+ La clairance est donnée par la formule suivante :

$$Cp = \frac{Up \cdot V \cdot K}{Pp}$$

- Up représente le dosage de la protéine dans les urines concentrées en mg/100 ml.

- K le coefficient de concentration des urines est le rapport de la protéinurie en g/l sur la protéinurie concentrée en g/l.
- $\dot{V}$ = le débit urinaire en l/mn.
- Pp : la concentration sanguine de la protéine étudiée en mg/100 ml.

+ La clairance fractionnelle ou coefficient de tamisage de la protéine est obtenue en faisant le rapport de la clairance protéique sur la clairance de la créatinine.

$$Csp = \frac{Cp}{C\ créa}$$ les 2 exprimées en l/mn.

+ Enfin le coefficient de sélectivité de CAMERON (cf formule). Il est l'analogue de la clairance relative de LAMBERT. Le dénominateur étant non plus la clairance de l'albumine mais celle de la sidérophylline :

$$Csp = \frac{Cp}{C\ sidéro}$$

A partir de ces valeurs, ont été tracées les courbes de clairances, clairances fractionnelles et coefficients de sélectivité en fonction du temps ainsi que les courbes des paramètres de référence.

Chez tous les malades, nous avons tracé les courbes précitées de manière systématique pendant les 3 premiers mois d'évolution : l'échelle de temps employée étant toujours la même graduée de 7 en 7 jusqu'à 90 jours.

Nous avons ainsi pour chaque malade :

- 1 courbe de Natriurèse
- 1 courbe de la Créatininémie et de la clairance de la créatinine sur la même feuille.
- les 4 courbes des paramètres immunologiques CH 50, fractions C_4 et C_1q du complément et facteur B sur un même graphique.
- enfin les courbes des 8 protéines sont groupées 4 par 4. D'une part :

  + clairances) de la sidérophylline
  + Cl. fractionnelles) de la céruloplasmine
  + C sélectivité) de l'IgG
  + C sélectivité des 3 dernières) de l'IgA

  D'autre part :

  + Clairances) du C_3
  + Cl. fractionnelles) de l'haptoglobine
  + C. Sélectivité) de l'α2 macroglobuline, de l'IgM

Le regroupement a été décidé en fonction du nombre de points constituant chaque courbe. Les 4 dernières protéines sont en effet retrouvées beaucoup moins souvent dans les urines.

Nous avons fait figurer sur chaque graphique les protocoles thérapeutiques anti-rejet P_4 et doses flash S_n.

Les résultats numériques ont été par ailleurs imprimés sous forme de tableaux et conservés ainsi dans chaque dossier.

c) Traitement statistique des données. On s'est attaché à l'étude sous différents angles des crises aigues du transplant en se limitant aux trois premiers mois après la greffe.

α) Nous avons d'abord fait une étude comparative entre une population témoin de sujets n'ayant pas fait de crise aigue et une population de sujets qui en ont présenté une entre J + 7 et J + 10.

β) puis une comparaison entre une population ayant une évolution favorable à un an et une deuxième population de sujets ayant présenté un échec de la transplantation, au même terme.

γ) ensuite nous avons comparé entre eux les rejets réversibles et irréversibles.

δ) enfin nous avons fait une étude qualitative de premier rejet survenu au cours du premier mois pour essayer de découvrir un caractère permettant de prévoir l'évolution ultérieure.

α) Comparaison entre une population témoin et une population de sujets ayant présenté une crise du transplant à J + 8 environ.

* Constitution des 2 populations : on a utilisé les critères d'inclusion et d'exclusion suivants :

- Population témoin :
  + Condition d'inclusion
    Absence de crise aigue pendant les 30 premiers jours.
  + Caractère entrainant l'exlusion : existence pendant la même période d'un événement de nature immunologique autre qu'une crise aigue du transplant (2 sujets ont fait une maladie sérique, une troisième a présenté en plus de son problème rénal, des manifestation systémiques probablement liées aux dépôts d'immuns complexes circulants)ou encore de nature non immunologique mais entraînant une perturbation des fonctions rénales (obstacle urétéral, Insuffisance rénale aigue (IRA)

post opératoire) rendant l'interprétation des tracés très délicate.

- Population étudiée :

Elle se compose de sujets présentant 1 rejet entre J + 7 et J + 10. Le rejet survenant à :

+ J + 7 chez 4 sujets
+ J + 8 chez 4 sujets
+ J + 9 chez 5 sujets
+ J + 10 chez 3 sujets.

- En sont exclus les sujets ayant présenté un rejet de grade RO pour lesquels le diagnostic n'était pas certain, qui n'ont pas reçu de traitement et ont cependant évolué favorablement.

* Technique de comparaison :

Pour chacune des variables étudiées, on a établi une courbe moyenne : moyenne journalière jusqu'à J + 15, puis en regroupant les clairances individuelles par 3 jours (chaque sujet ne pouvant entrer qu'une seule fois dans la moyenne à l'intérieur d'un intervalle de 3 jours jusqu'à J + 25.) Le point obtenu à chaque date représente donc la moyenne des clairances $m = \bar{x}(t)$ trouvées dans la population considérée à cette date.

La comparaison entre les courbes moyennes des 2 populations a été effectuée point par point à l'aide du test de STUDENT FISHER dont la formule est :

$$t = \frac{m_1 - m_2}{\sqrt{\frac{(n_1 - 1)\,\ddot{v}_1 + (n_2 - 1)\,\ddot{v}_2}{n_1 + n_2 - 2}\left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}\right)}}$$

avec pour chaque point :

- m_1 = moyenne des clairances dans le premier échantillon
- m_2 = moyenne des clairances dans le deuxième échantillon
- n_1 et n_2 = effectifs des 2 échantillons à la date considérée
- v_1 et v_2 = variances respectives des deux échantillons

β) Comparaison entre une population présentant une évolution favorable à long terme et une population regroupant les échecs de la transplantation.

* Constitution des populations : le délai d'observation a été fixé à un an ; le critère évolutif était :

- pour l'échec de la transplantation : la reprise définitive en

hémodialyse avant la fin de l'année.

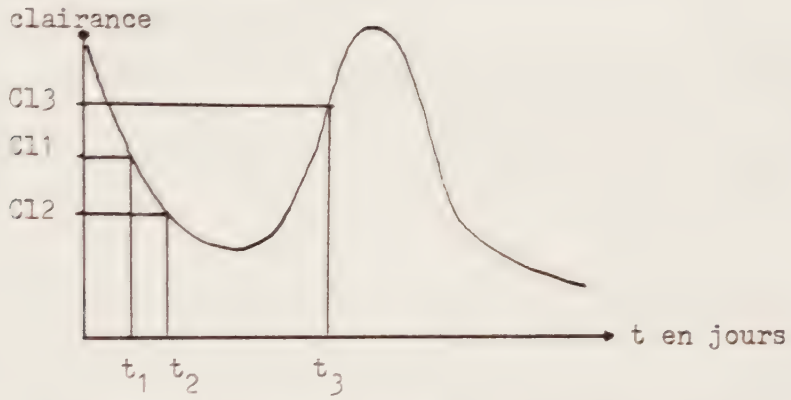
- pour les cas favorables : l'existence d'une fonction normale du greffon ou subnormale avec créatininémie $\leqslant$ 20 mg/l.

Ont été exclus des 2 populations, les sujets ayant présenté un échec de leur transplantation dont la cause n'était pas immunologique : dans un cas, absence de reprise de la fonction rénale après une ischémie chaude prolongée, dans l'autre thrombose de l'artère rénale après cure chirurgicale d'une sténose de l'artère avec rein histologiquement normal à la biopsie.

* Technique de comparaison :

Pour essayer d'éliminer la variation due au facteur temps qui rendait les comparaisons très difficiles entre les deux premières populations on a déterminé un nouveau paramètre : la clairance moyenne individuelle qui correspond à :

$$Cl_m = \frac{(t_2 - t_1)\ \frac{(d_2 + d_1)}{2} + (t_3 - t_2)\ \frac{(d_3 + d_2)}{2}}{(t_n - t_1)}$$



Cette clairance moyenne a été calculée sur les 15 premiers jours, puis du 15e au 30e jour chez tous les individus constituant les 2 populations. Puis on effectue la moyenne des clairances moyennes à l'intérieur de chaque population.

La comparaison entre les 2 populations étant toujours effectuée au moyen du test de STUDENT FISHER.

γ) Comparaison entre les rejets réversibles et les rejets irréversibles.

* Rejets réversibles : ont été prises en compte toutes les crises aigues ayant donné lieu à une symptomatologie clinique et biologique nette, dont l'évolution avait été régressive sous traitement anti-rejet. Le même sujet pouvait donc entrer plusieurs fois dans la population du fait de crises itératives à la condition expresse d'avoir récupéré des fonctions rénales normales dans l'intervalle des 2 crises et d'avoir normalisé ses courbes de

clairances après chaque épisode aigu. Ces deux conditions non remplies entraînent l'exclusion du 2e et 3e épisodes de rejet aigu, car on peut alors admettre qu'il ne s'agit que de l'évolution lointaine de la première crise. (4 sujets y entrent 3 fois, et 6 sujets 2 fois).

- Rejet irréversible : il s'agit par définition des crises aigues ayant évolué vers une détérioration définitive des fonctions du transplant malgré le protocole thérapeutique mis en place.

* Technique utilisée : moyennes des clairances individuelles x(t) au moment des épisodes aigus et comparaison entre les 2 populations par le test de STUDENT FISHER.

δ) Etude qualitative du 1er rejet :

* Constitution de population

Ne sont donc considérés ici que les cas des sujets ayant présenté une crise aigue au cours du premier mois, l'évolution à un an déterminant l'appartenance à l'une ou l'autre population selon les mêmes critères qu'en β.

* Technique utilisée :

Dénombrement des malades présentant un caractère x (en l'occurence clairance positive d'une protéine sans tenir compte de la valeur numérique) et comparaison des 2 populations par le test exact de FISHER.

IIe partie

RESULTATS

-:-:-:-

A - ANALYSE DES COURBES INDIVIDUELLES

Elle a un but descriptif. Nous en rapporterons seulement les traits marquants mis en évidence chez plusieurs sujets dans un contexte comparable, lequel va nous servir à regrouper les observations.

- Nous verrons d'abord les cas favorables ayant une évolution sans incident.
- Puis les sujets ayant présenté une crise aigue au cours du premier mois.
- Nous laisserons de côté les sujets ayant présenté une pathologie intercurrente susceptible de modifier les courbes.

1° Sujets ayant une évolution favorable sans incident.

- On assiste à une diminution rapide de la valeur des clairances et des clairances fractionnelles entre le premier et le cinquième ou le sixième jour (ceci en l'absence d'IRA post opératoire prolongée).
- La valeur absolue des clairances protéiques est divisée par un facteur 3 à 10 (qui a une simple valeur d'indication) et celle des clairances fractionnelles par un facteur 3 à 15.
- Sur un plan qualitatif, on peut noter la disparition rapide des protéines de haut poids moléculaire et souvent avec un léger décalage chronologique sur celles-ci la disparition de la céruloplasmine et de l'IgA. Il ne persiste dans les urines que de la sidérophylline et de l'IgG et quelquefois uniquement cette dernière.
  Il est important de noter qu'il s'agit de molécules entières d'IgG. (Les chaînes légères ne sont pas inclues dans la fraction dosée).
  Le coefficient de sélectivité reflète ces modifications. Souvent supérieur à 0,5 les premiers jours pour l'IgG, l'IgA, le C_3 et la céruloplasmine, il diminue et s'annule pour ces trois dernières. Il est à noter que toutes ces observations n'ont pu être faites que chez un petit nombre de sujets, nombre qui a encore été restreint par la constatation de l'existence d'"accidents" sur les courbes de certains sujets. En effet, chez 5 patients n'ayant présenté aucune anomalie clinique ou biologique, on a trouvé des courbes toute à fait comparables à celles observées chez les malades au moment d'un épisode de rejet y

compris dans l'ordre des valeurs absolues. Ces "accidents" ont eu, sans aucun traitement, une évolution analogue à celle d'un rejet traité régressif.

2° Etude des crises de rejet survenant au cours du premier mois.

Nous avons étudié le rejet du 8e jour et celui de la fin du premier mois, car dans notre population, apparaissaient 2 pics de fréquence des crises aigues. Le 8e jour, avec des extrêmes allant de 6 à 10, et le 30e jour, avec des extrêmes allant de 26 à 35 jours.

a) Rejet de J + 8 :

Nous nous limiterons aux 16 cas où le diagnostic était certain et pour lesquels nous disposions d'examens.

- Il se manifeste par deux choses qui nous paraissent légèrement décalées dans le temps :

  * D'abord une modification qualitative de la protéinurie, précédant souvent le diagnostic de rejet de 2 à 3 jours, puis une augmentation quantitative de cette protéinurie et par suite des clairances protéiques qui s'élèvent rarement avant le jour du diagnostic (clinique ou biologique) dans notre population.

  * Modification qualitative : Il s'agit de la réapparition de certaines protéines de haut poids moléculaire qui avaient disparu ou simplement d'une augmentation de la proportion de ces protéines dans les urines ce qui se traduit par une variation importante des coefficients de sélectivité qui réapparaissent ou atteignent des valeurs très élevées souvent supérieures à 0,8 voire à 1 pour la céruloplasmine, l'IgA et l'IgM, et le C3.

  D'une façon générale, on considère que la sélectivité est faible quand les CS deviennent $<$ à 0,5 entre J_R-3 et J_R-1. (25)

- La céruloplasmine est présente 11 fois avec un CS $>$ 0,8, 7 fois (dont 4 fois CS largement supérieur à 1) ; dans les 4 cas restant le CS est compris entre 0,4 et 0,5.

- L'IgA n'est présente que 7 fois avec un CS $>$ 0,8, 4 fois, et 3 fois entre 0,4 et 0,5.

- Le C3 n'est présent que 7 fois également avec un CS > 0,8, 3 fois (les autres valeurs sont beaucoup plus étalées).
- Enfin l'IgM est présente 4 fois, avec un CS > 0,8 dans 3 cas.

Ces constatations nous ont paru intéressantes, mais n'ont pu être exploitées statistiquement faute d'une population témoin suffisante.

Nous avons retenu comme positives les variations de composition de la protéinurie avec au moins 2 CS > 0,8 dans les jours précédant le rejet. Un dénombrement effectué dans la population a montré que :

Sur les cas de rejet à J + 8 étudiés ici, ces modifications apparaissent huit fois avant le diagnostic de la crise :

+ chez 4 sujets, 3 jours avant le diagnostic clinique
+ chez 3 sujets, 2 jours avant le diagnostic clinique
+ chez 1 sujet, un jour avant le diagnostic clinique.

- Dans 3 cas, ces variations sont difficiles à interpréter
- Dans 4 cas, il n'apparait pas de modification qualitative nette avant le diagnostic clinique et biologique de la crise.

D'autre part, on a constaté que les protéines de poids moléculaire voisin (IgG, céruloplasmine, IgA) peuvent être éliminées en quantités très différentes : ceci est objectivé de façon très nette par leurs CS respectifs.

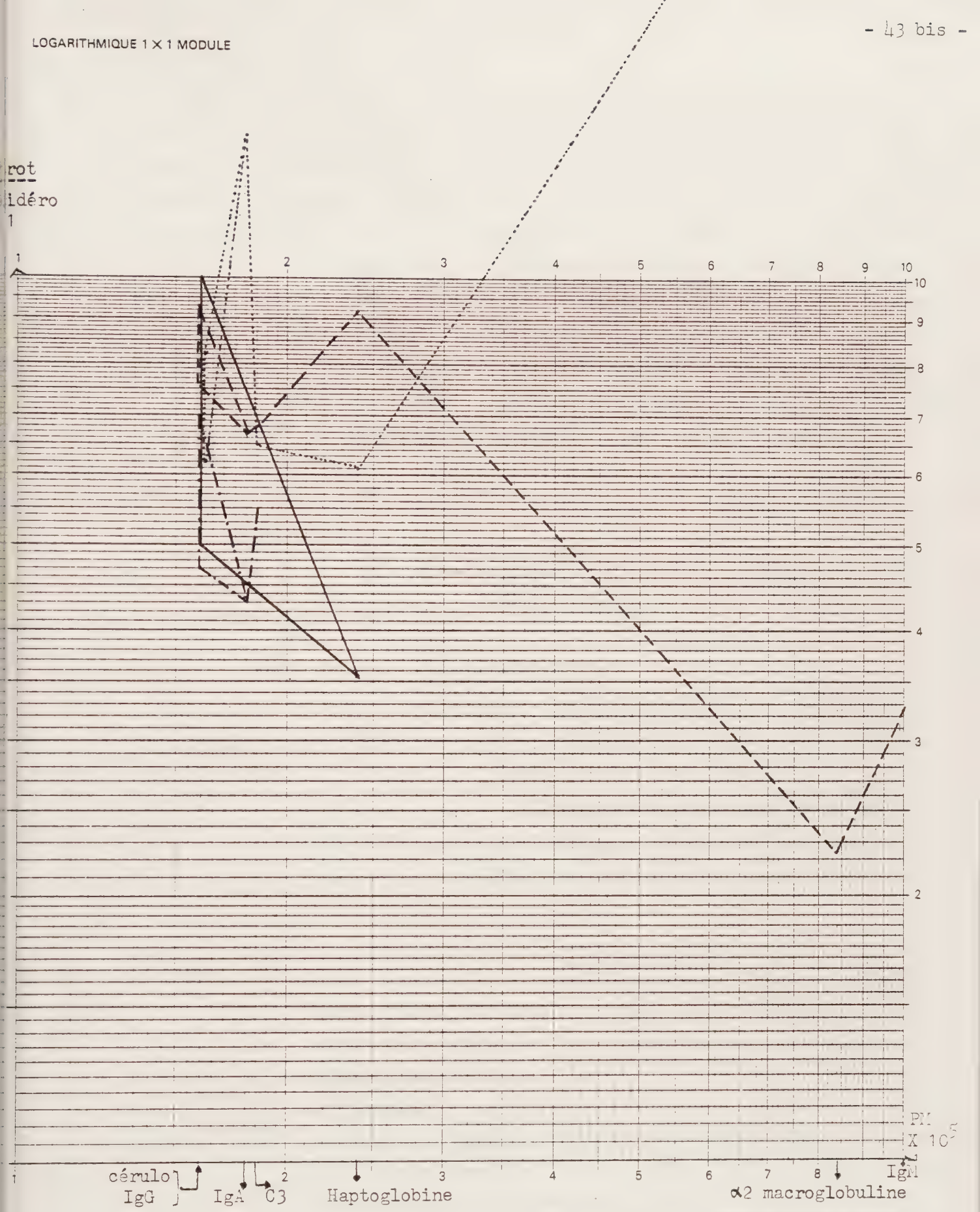
Le CS de la céruloplasmine est fréquemment le double ou le triple des deux autres, celui de l'IgA pouvant soit être voisin de celui de l'IgG, soit nettement supérieur. Enfin dans quelques cas, c'est le CS de l'IgG qui est nettement supérieur aux deux autres.

A partir de ces données, on a cherché à établir un profil de l'élimination protéique urinaire au cours du rejet, en reprenant le même mode d'expression graphique que JOACHIM et CAMERON (25) puis BRAUN et MERRIL (5). On établit une courbe de sélectivité en portant sur un papier logarythmique le coefficient de sélectivité en fonction du poids moléculaire de la protéine, ceci pour les 7 protéines considérées. On a obtenu des courbes très différentes pour chaque sujet. (Voir courbes de sélectivité)

* Modification quantitative :

Les clairances et clairances fractionnelles dont les valeurs absolues se situaient dans des zones de même ordre que celles des sujets qui ne feront pas de rejet, réaugmentent de façon brutale au moment du rejet chez

LOGARITHMIQUE 1 X 1 MODULE



----	Ra S	CS cérulo < CS IgG
-.-.-.	Ma C	CS cérulo > CS IgG
.....	Pa H	CS cérul > CS IgG
———	J.D.G	CS cérulo > CS IgG

COURBES DE SELECTIVITE
en fonction du poids moléculaire
chez 4 sujets présentant
une crise du transplant

13 sujets : les clairances de chaque protéine sont multipliées par un facteur variant entre 3 et 25, les clairances fractionnelles par un facteur variant entre 3 et 35 dans notre échantillon. Il faut signaler que des valeurs absolues élevées des clairances ne constituent pas un indice de gravité ou de mauvais pronostic du rejet (une crise sans manifestation clinique s'est accompagnée de clairances très augmentées). Les clairances fractionnelles, plus directement liées à l'état rénal s'élèvent davantage si la clairance de la créatinine diminue beaucoup, mais certaines crises se sont accompagnées d'une dégradation importante de la fonction rénale et ont été réversibles sous thérapeutique.

Dans 3 cas, elles n'augmentent pratiquement pas (ce sont d'ailleurs des sujets chez qui les modifications qualitatives étaient nulles ou ininterprétables avant le rejet) alors que le diagnostic de rejet a été affirmé sur des signes cliniques et biologiques nets. Ces variations quantitatives apparaissent avant le rejet seulement chez 2 sujets sur 8 pour lesquels nous disposons de clairances dans les 2 jours précédant le diagnostic et chez 2 sujets sur 3 dont nous possédons les clairances seulement 3 jours avant. Dans 4 cas, il n'y avait pas de modification au moment du rejet.

* <u>Evolution de ces modifications</u> :

Le jour du diagnostic clinique et biologique, est instauré un traitement antirejet qui amène très rapidement :

+ Une diminution quantitative des clairances et clairances fractionnelles qui reviennent à des valeurs de l'ordre de 1 à $4 10^{-6}$ pour les clairances et de 1 à $9 10^{-5}$ pour les clairances fractionnelles chez presque tous les sujets dans un délai variant entre un et cinq jours.

+ La réapparition des tracés beaucoup plus sélectifs chez au moins 6 sujets (sur 13 pour lesquels nous disposons d'examen à cette date) avec des CS de céruloplasmine, IgA, C3 $< 0,5$, et une disparition des IgM et de la macroglobuline lorsqu'elles étaient sorties.
Ces patients présenteront 30 à 40 jours plus tard une réascension des clairances et CS de la céruloplasmine, l'IgA et le C3 accompagnant une deuxième crise. Celle ci aboutira à la destruction du transplant dans 3 cas ; un quatrième patient va encore présenter deux nouvelles crises aigues avant de faire un rejet définitif ; le cinquième sujet va débuter un rejet chronique et le sixième va récupérer une fonction normale.

+ Chez 4 autres, les tracés restent peu sélectifs avec CS, IgA entre 0,8 et 1, CS céruloplasmine allant de 0,7 à 0,9. Deux vont refaire une crise aigue dans un délai de 20 à 30 jours, une troisième normalisera ses tracés après l'institution d'un protocole P1 au long cours et la dernière évoluera vers un rejet irréversible sans avoir récupéré de fonction normale après cette première crise.

Enfin, les 3 sujets restant ont un tracé intermédiaire et feront ultérieurement une crise conduisant à la perte définitive du transplant.

b) Rejet de J + 20 et J + 30 :

Il se produit les mêmes phénomènes sur le plan qualitatif avec là encore, un délai entre l'apparition de ces modifications et le diagnostic clinique de rejet. Nous n'avons pu là encore l'étudier de façon systématique, disposant de trop peu d'examens.

Sur le plan quantitatif, les clairances et clairances fractionnelles de chaque protéine augmentent dans une proportion plus faible de cas (3 cas sur 7 dans notre population pour le rejet de J + 30) ; l'évolution ultérieure consiste là encore en la disparition plus ou moins rapide de grosses molécules pour aboutir à une protéinurie dans laquelle ne sont décelables que des IgG et de la sidérophilline.

B - ANALYSES STATISTIQUES

1° Etude du rejet du huitième jour :

α) Effectifs des populations

- la population témoin comporte 10 sujets
- la population étudiée comporte 16 patients ayant présenté un rejet entre J + 6 et J + 10.

β) Description des courbes : (V. courbes p. 74 à 88)

a) Les clairances protéiques pures :

On note une différence de valeur absolue durant les 12 premiers jours, entre les courbes moyennes des 2 populations.

Chez les patients présentant une crise aigue, multiplication par un facteur :

- 2 à 4 pour : -la sidérophylline
  -l'IgA
  -le C3
  -l'IgM
- 5 à 7 pour : -l'IgC
  -la céruloplasmine.

La valeur de cette dernière s'élevant un jour plus tôt que celle des autres.

Au delà de cette date, les grosses protéines, α2 macroglobuline, IgM et bien souvent la fraction C3 du complément disparaissent des urines chez les sujets ayant une évolution sans incident. Chez les autres, après la mise en route du traitement, on assiste à une diminution rapide des clairances qui atteignent des valeurs de même ordre que celle des sujets n'ayant pas présenté de crise, vers le 15e jour ; les grosses molécules disparaissent vers le 25e jour.

b) Les clairances fractionnelles : la différence de valeur absolue entre les 2 populations est de l'ordre d'un facteur 10. On peut noter l'existence d'un pic nettement individualisé à J + 6 pour toutes les clairances fractionnelles sauf 2 : l'haptoglobine et l'IgM. L'évolution ultérieure est calquée sur celle des clairances.

c) Les coefficients de sélectivité : On constate que les CS (chez les sujets présentant une crise aigue) de la céruloplasmine et de l'IgA sont supérieurs à 0,6 jusqu'à J + 15 et qu'il existe un pic très net du CS de la cérule à J + 7 (> 2).

La comparaison effectuée lorsqu'elle était possible, (en raison des très faibles effectifs de certaines classes de temps) au moyen du test de STUDENT, a montré que les différences signalées n'étaient pas significatives. Mais ce type de comparaison présentait l'inconvénient de rassembler à une même date des sujets ayant fait leur crise avec un léger décalage, d'où un amoindrissement de toutes les courbes par la moyenne (facteur 2 à 5 pour les clairances moyennes alors qu'individuellement facteur 3 à 25) qu'on a cherché à éliminer par le test suivant :

2° Recherche d'une corrélation entre les événements du premier mois et l'évolution à long terme.

α) Effectifs de population

- 19 sujets ont une évolution favorable à un an avec des fonctions normales ou subnormales (créatinine sanguine inférieure à 20 mg/l.)
- 12 sujets ont une évolution défavorable et sont repassés en hémodialyse entre 3 et 10 mois.

β) Comparaison entre les moyennes des clairances moyennes individuelles calculées sur les 15 premiers jours et les 15 jours suivants. Le test a été effectué sur les 23 paramètres étudiés et ne montre pas de différence significative.

Ce test a l'avantage d'éliminer la variation dans le temps de certains événements mais le critère de recrutement des populations a rendu celles-ci très inhomogènes.

- en effet, la population avec une évolution favorable regroupait des patients n'ayant fait aucune crise aigue au cours du premier mois et des patients en ayant présenté une.
- la deuxième population était, elle, beaucoup plus homogène puisque sur tous les patients ayant une évolution défavorable à un an, une seule n'a pas présenté de crise aigue à J + 8.

Compte tenu de la faible taille des effectifs, cette hétérogénéité est suffisante pour expliquer que les différences ne soient pas significatives.

3° On a alors cherché à rendre les populations plus homogènes et les événements étudiés plus comparables par la recherche d'une différence quantitative à la date des rejets régressifs sous thérapeutiques et des rejets irréversibles.

α) Effectifs des populations

- Rejets réversibles : 31
- Rejets irréversibles : 14

β) Comparaison : moyenne des 8 clairances fractionnelles et 7 CS au moment du rejet considéré dans les 2 populations et comparaison des 2 populations par le test de STUDENT FISHER : différence non significative.

Ce qui s'explique par des phénomènes déjà notés lors des analyses individuelles.

- d'une part, la valeur absolue des clairances n'a pas de valeur d'indication quant à la gravité du rejet.
- d'autre part, l'importance de la détérioration des fonctions rénales n'a pas une valeur pronostique formelle : rejets sévères réversibles sous traitement chez des patients qui vont parbien après 4 ans ou plus d'évolution.

Des trois tests précédents, il ressort donc l'impossibilité de démontrer la validité des clairances en tant que "marqueur" du rejet, mais ceci appelle plusieurs remarques.

- Il existe une grande dispersion des valeurs (en particulier des clairances fractionnelles chez les sujets présentant une crise aigue (cf analyse individuelle - modifications quantitatives) certaines ne présentant aucune augmentation notable de ces clairances.
- Nos échantillons sont très petits et ne peuvent donc en aucun cas atténuer l'effet du à la dispersion dans le traitement statistique.
- Certains sujets ont présenté des crises immunologiques sans manifestation clinique et de ce fait se sont trouvés rangés dans la population témoin, ce qui pose le problème des critères d'inclusion dans cette population.
- Nos examens ne sont pas assez répétés dans le temps pour permettre en particulier une étude vraiment précise de la valeur prédictive des clairances (cf analyse individuelle). On peut donc seulement conclure sur les points suivants :

A - Au point de vue intérêt diagnostic :

- Les clairances, les clairances fractionnelles, et CS ne peuvent en aucun cas constituer un critère formel de rejet (3 sujets ont fait une crise aigue sans aucune modification de ces paramètres et 5 sujets ont fait une crise immunologique sans manifestation clinique de rejet (On pourrait les considérer comme des faux positifs). Enfin, 12 sujets ont fait une crise à J + 8 avec augmentation nette des Cl et CS, 2 à J + 18, 2 à J + 30 ; 4 sujets ont très légèrement augmenté leur Cl à J + 30 : parmi eux, 3 ont modifié nettement leur CS, pas le quatrième. Parmi les 8 protéines étudiées, la céruloplasmine et l'IgA paraissent être celles qui présentent les modifications les plus notables sur le plan individuel.

- Les paramètres précités peuvent permettre a posteriori le diagnostic de certaines crises, lorsque celui-ci était douteux (4 cas dans notre population) ou même s'il s'agit d'accident non apparu cliniquement.

B - Il ne nous est pas possible d'affirmer la valeur prédictive ou non de ces examens en raison du trop faible nombre d'examens dont nous disposons : cependant, les coefficients de sélectivité nous paraissent être plus fréquemment modifiés que les clairances elles-mêmes dans les jours précédant la crise.

Dans 8 cas sur 15, on pouvait faire le diagnostic entre 1 et 3 jours avant les signes cliniques (4 cas 3 jours avant, 3 cas 2 jours avant, un cas la veille) alors que les clairances et clairances fractionnelles permettaient un diagnostic prédictif dans 4 cas seulement (2 cas 3 jours avant, 2 cas 2 jours avant) ce qui parait lié au fait que la protéinurie augmente quantitativement peu de temps avant le diagnostic clinique de rejet (au moins pour les crises précoces).

C - Intérêt pronostic

- La valeur absolue des clairances ne peut pas constituer un indice de gravité du rejet : il existe des crises sans manifestations cliniques avec clairances élevées.

- La valeur absolue des clairances fractionnelles donne une indication sur l'importance de la dégradation des fonctions rénales mais sans valeur pronostique pour l'avenir (crises très sévères,

réversibles, chez des patients qui vont bien 4 ans après leur transplantation).

- Par contre, l'évolution de ces clairances et clairances fractionnelles va permettre de suivre la bonne réversibilité de la crise, sous traitement anti-rejet. Une non normalisation de ces paramètres aboutissant dans un délai de 20 à 30 jours soit à une "deuxième" crise réversible soit à un rejet irréversible.

Les coefficients de sélectivité permettent également de suivre l'évolution (ce sont des paramètres moins fins que la clairance ou la clairance fractionnelle) mais qui ont l'avantage de ne dépendre ni de la diurèse ni de la protéinurie au point de vue quantitatif. Un examen plus qualitatif (sans possibilité d'exploitation statistique des protéinuries) nous a permis de constater surtout un comportement très curieux de l'IgM (d'où le dernier test statistique) (cf infra) et une dissociation dans l'élimination de protéines de PM voisin (IgG, céruloplasmine, IgA).

4° Recherche d'une différence qualitative dans l'expression du premier rejet permettant de prévoir une évolution ultérieure.

α) Effectifs des populations

- 13 sujets ayant une bonne évolution à un an ont présenté un épisode de rejet au cours du premier mois.
- 12 patients repris en hémodialyse à un an ont présenté une crise aigue au cours du premier mois.
- On peut leur adjoindre 2 crises aigues cotées Ro et 5 crises sans manifestation clinique, dont seule une de ces dernières a évolué vers un échec de la transplantation.

β) L'examen des protéinuries présentées par ces sujets au moment de la première crise aigue a montré que les grosses molécules d'IgM ne sortent pas obligatoirement et qu'elles apparaissent le plus souvent chez des sujets qui auront une évolution favorable ultérieurement.

Nous avons donc recherché s'il existait une relation entre la présence d'IgM dans les urines lors du premier rejet et le pronostic :

Présence d'IgM dans les urines \ Evolution	Favorable	Défavorable	
Clairance positive	8	3	11
Clairance nulle	2	9	11
	10	12	22

Test exact de FISHER $p < 0,05$

En ajoutant les crises de grade 0 et les crises sans manifestation clinique :

Présence d'IgM dans les urines \ Evolution	Favorable	Défavorable	
Clairance positive	13	4	17
Clairance nulle	3	9	12
	16	13	29

test exact de FISHER $p < 0,01$

Les sujets qui présentent une clairance positive de l'IgM au moment de la première crise aigue (survenant au cours du premier mois) ont donc de façon significative un greffon fonctionnel à un an.

IIIe partie

DISCUSSION

-:-:-:-

L'étude de la plupart des grandes séries de transplantations rénales montre qu'à l'heure actuelle, le pourcentage de survie des premières greffes se situe entre 50 et 60 % à 2 ans, avec une assez forte dispersion d'une équipe à l'autre. L'étude de ces mêmes séries ou celles de travaux coopératifs à l'échelon international prouve indiscutablement une amélioration des résultats au cours des 2 ou 3 dernières années. Cette amélioration paraît relever de deux grands types de progrès :

1° Progrès immunologiques:

Meilleure connaissance des mécanismes immunologiques du rejet d'allogreffes et de leur déroulement, essai d'inductions de facilitations ou de tolérance spécifique, découverte de drogues immunodépressives nouvelles déprimant plus spécifiquement les défenses immunitaires en cause dans le rejet d'allogreffes. Quelques exemples montrent l'intérêt pratique et aussi les limites de ces découvertes récentes.

- Sur le plan de l'histocompatibilité, le rôle des systèmes HLA A et B suscite encore des discussions passionnées ; il est toutefois clair qu' une excellente compatibilité donneur-receveur améliore considérablement les résultats chez les receveurs ayant développé une grande quantité d'anticorps après des stimulations antigéniques préalables. La découverte du groupe HLA-DR a suscité l'espoir d'une meilleure sélection du couple donneur-receveur ; à vrai dire, les premiers résultats obtenus chez l'homme sont peu encourageants.

- La mise en évidence du rôle néfaste d'anticorps anti lymphocytes B-complément dépendants à 37°C par SOULILLOU en 1978 a conduit certaines équipes à essayer d'épurer de tels anticorps avec des résultats encourageants. D'autres groupes ont tenté avec des résultats encore modestes d'induire des microchimères par irradiation subtotale et injection de moelle osseuse allogénique avant transplantation. Malgré la somme considérable de travaux consacrés à l'immunologie de transplantation, il apparait clairement que le bénéfice que l'on peut en tirer en clinique humaine est encore limité.

- Le seul apport déterminant de ces dernières années est représenté par la pratique systématique de transfusions sanguines avant la greffe à la suite des travaux d'OPELZ et TERASAKI depuis 1973. Mais curieusement, le mode d'action des transfusions reste peu clair et il n'est pas encore certain que la formation d'anticorps facilitants joue un rôle déterminant dans le rôle favorisant de ces transfusions.

2° Progrès cliniques :

C'est pourquoi une connaissance sans cesse améliorée de la surveillance clinique des sujets transplantés demeure primordiale et rend certainement compte, au moment présent, d'une grande partie de l'amélioration des résultats de la transplantation. La sélection clinique du donneur et du receveur sont mieux codifiées.Les phénomènes infectieux sont beaucoup mieux connus et maitrisés. L'immunodépression est mieux contrôlée ; il est à cet égard utile de constater que la plupart des groupes s'accordent à ne pas traiter plus de deux rejets durant le premier mois, préférant perdre le transplant plutôt que le malade. Un des problèmes essentiels reste le diagnostic précoce du rejet, la reconnaissance des rejets réversibles et des rejets irréversibles qu'il ne faudra pas s'acharner à traiter. De nombreux tests ont été proposés pour compléter ou suppléer la clinique parfois défaillante. Beaucoup d'entre eux sont des tests immunologiques, parfois sophistiqués, donc de réalisation difficile et longue, sur lesquels nous n'avons pas à insister. D'autres sont d'utilisation courante comme la biopsie rénale, mais cet examen ne peut guère être pratiqué avant le dixième jour post-opératoire ; il est difficile à renouveler, il est donc parfois insuffisant. C'est pourquoi l'étude de la protéinurie, excellent reflet de la fonction rénale et de l'état histologique du rein, examen simple et peu coûteux, est à priori séduisante et a justifié, nous semble-t-il, la présente étude.

La discussion de nos résultats peut s'articuler autour de quatre têtes de chapitres :

1° Intérêt de l'étude de protéinurie au point de vue diagnostique
2° Intérêt prédictif
3° Intérêt pronostique
4° Enfin, nous verrons quelques points qui nous posent des questions sous l'angle de la compréhension des mécanismes de l'excrétion urinaire des protéines au moment des épisodes de rejet.
5° Pour terminer, nous proposerons des aménagements du protocole actuel de surveillance.

I - INTERET DE L'ETUDE DE PROTEINURIE AU POINT DE VUE DIAGNOSTIQUE

Il est donc connu depuis au moins 10 ans que les phénomènes de crise aigue qui surviennent au décours d'une transplantation, s'accompagnent d'une augmentation de la protéinurie (3, 5,15, 27, 33) et d'une modification du tracé électrophorétique (5, 15, 27, 33)) qui devient glomérulaire ou mixte. Ces phénomènes doivent donc être retrouvés par des méthodes qui cherchent à mesurer ces variations.

Nous n'avons pas réussi à faire la preuve d'une différence statistique (en comparant les clairances moyennes de 2 populations) entre les sujets qui présentent une crise aigue au cours du premier mois et ceux qui n'en présentent pas. On pourrait en conclure que la détermination des clairances, clairances fractionnelles et CS chez les transplantés rénaux ne présente aucun intérêt. En réalité l'examen analytique de tous nos dossiers individuels semble prouver le contraire, et nous verrons en comparant nos travaux avec ceux d'autres équipes, que notre échec statistique est lié au choix de la variable étudiée. Nous constatons donc à l'examen des dossiers individuels :

1° Une modification des clairances des 8 protéines étudiées qui subissent une ascension, traduisant l'augmentation quantitative des différentes fractions protéiques urinaires en relation avec l'élévation de l'excrétion protéique globale habituelle au moment des crises aigues.

2° Une modification des clairances fractionnelles dans le même sens liée au même phénomène et modulée en plus par l'état de la fonction rénale, donc beaucoup plus démonstrative de la gravité de la crise ; c'est la raison pour laquelle ce paramètre a été utilisé de façon préférentielle par plusieurs équipes (19, 30, 37). La comparaison de leurs résultats individuels avec les nôtres montre :

a) Que les valeurs absolues sont exactement du même ordre avant et pendant la crise en particulier d'après l'étude de HEMINGSEN (en 1976). Pour les 4 protéines suivantes, sidérophilline, IgG, IgA, IgM, il existe également dans leur série une très grande dispersion des valeurs qui sont le plus souvent comprises entre :

30 et 600 10^{-6} pour la sidérophilline
20 et 300 10^{-6} pour l'IgG
25 et 200 10^{-6} pour l'IgA
0 et 100 10^{-6} pour l'IgM

} avant la crise

puis au moment du rejet, élévation des clairances fractionnelles dont la valeur se situe alors entre :

100 et 700 10^{-6} pour la sidérophilline
80 et 500 10^{-6} pour l'IgG
100 et 300 10^{-6} pour l'IgA
60 et 300 10^{-6} pour l'IgM

Ces deux dernières présentent par ailleurs une très grande variabilité. Ces intervalles de valeur ne tiennent pas compte des cas extrêmes (ascension des clairances jusqu'à des chiffres atteignant 2000 et 4000 chez 2 patients de l'étude de HEMINGSEN, 8000 chez un patient de notre série).
On voit donc d'emblée que les valeurs avant le rejet et au moment du rejet se recouvrent très largement.
Ces deux phénomènes dispersion et recouvrement des valeurs dans la période se situant juste avant la crise et au moment de la crise expliquent l'échec de nos comparaisons statistiques (ils sont de plus majorés par la petitesse de nos échantillons).
L'équipe de HEMINGSEN (19) a mis au point un protocole très serré sur un intervalle de temps plus court lui permettant d'étudier l'excrétion urinaire quotidienne et quand ce n'était pas possible tous les deux jours, d'où l'établissement de courbes très complètes ; ceci leur a permis d'étudier non pas la valeur absolue de la clairance fractionnelle mais sa variation dans le temps.
Cette variation est exprimée en pourcentage du rapport de la différence existant entre 2 points consécutifs, sur la valeur du premier point soit :

$$\frac{Cl\ fract\ J_2 - Cl\ fract\ J_1 \times 100}{Cl\ fract\ J_1}$$

Ces auteurs ont constaté qu'on pouvait séparer les sujets en deux groupes :

+ Ceux dont l'excrétion urinaire totale est supérieure à 1 g/24 h avec des variations de l'excrétion d'amplitude moyenne ≤ 50 %.

+ Ceux dont l'excrétion urinaire totale est inférieure à 1 g/24 h avec des variations de grande amplitude ≤ 100 %. (Seuils modifiés ultérieurement après une étude portant

sur un plus grand nombre de sujets).

Ils ont donc considéré comme significative les variations excédant le seuil correspondant, et porté le diagnostic de rejet chaque fois qu'au moins 2 protéines dépassaient ce seuil. Les protéines les plus sensibles et les plus spécifiques leur paraissant être l'IgG et juste derrière l'haptoglobine et l'IgA. La β2 microglobuline leur parait très sensible mais beaucoup moins spécifique et sera réenvisagée dans une autre étude.

Le fait de considérer comme variable non pas la clairance fractionnelle elle-même, mais sa variation dans le temps nous parait une très intéressante technique qui a l'avantage de rendre sensibles et même significatifs des écarts très faibles d'un jour à l'autre. Il ne nous a pas été possible de l'utiliser chez nos patients en raison des intervalles de temps importants séparant chacun des points sur les différentes courbes qui rendraient une telle étude aléatoire mais nous la retenons en vue d'un protocole ultérieur.

b) que la sensibilité et la spécificité de ces examens, présentent des différences (dans nos études respectives) imputables à la technique utilisée.

De fait dans une étude de 1978 portant sur 50 cas, en utilisant les mêmes critères que précédemment (variation des clairances fractionnelles d'au moins 2 protéines, supérieures au seuil de signification) HEMINGSEN et son équipe (22) :

+ font un diagnostic de rejet 42 fois, confirmé par la clinique dans 36 cas. Sur les 6 cas restant, 4 patients présentaient un épisode pouvant interférer (3 infections graves et 1 obstacle urinaire) ; un cas est resté douteux : suspicion de rejet également sur le nephrogramme isotopique. Un cas est resté sans aucune manifestation clinique pouvant expliquer une variation significative des clairances.

+ ne font pas le diagnostic de crise chez 4 patients qui présentent un rejet sans modification significative des clairances.

Ils apportent par ailleurs un nouvel élément intéressant en constatant que l'excrétion relative de la β2 microglobuline s'élève chez les sujets infectés 2 jours avant les clairances fractionnelles et en cas d'obstacle urinaire 5 à 6 jours plus

tôt. D'où l'idée intéressante de l'utiliser comme un marqueur discriminant dont le dosage sera associé systématiquement à celui des protéines étudiées.

Nous n'avons pas le dosage pondéral de la β2 microglobuline mais il nous paraît intéressant de l'intégrer dans un protocole d'étude ultérieur.

Nous retrouvons, par ailleurs, les autres phénomènes précités :

- Survenue de rejet sans augmentation des clairances fractionnelles chez 4 sujets à J + 8 et 3 sujets à J + 30.
- Elévation des clairances sans phénomène de crise aigue, chez 4 sujets : chez une femme, le tableau clinique a fait discuter une rétention sodée avec huperhydratation ; chez un homme, un obstacle urétéral avait été traité par reprise opératoire 10 jours plus tôt ; les 2 autres sujets n'ont présenté aucune manifestation clinique. Enfin, en ce qui concerne les sujets ayant présenté des infections intercurrentes, nous n'avons qu'un cas de septicémie à la phase précoce de la transplantation avec installation d'une insuffisance rénale aigue anurique donc sans possibilité d'examen.
- Diagnostic de rejet en accord avec la clinique dans 11 cas à J + 8, 3 cas à J + 18, 3 cas à J + 30.

Il ressort donc les points suivants :

α) HEMINGSEN et son équipe obtiennent une sensibilité beaucoup plus grande en considérant la variation des clairances et non pas les valeurs absolues comme nous (le seuil de signification en valeur absolue d'une clairance fractionnelle était obligatoirement très élevée, compte tenu des protéinuries très importantes au cours des 10 premiers jours post greffe et de l'amplitude de ses variations journalières).

β) Ils retrouvent également une augmentation significative des clairances sans aucune manifestation clinique chez un sujet (2 chez nous) : nous pensons qu'il pourrait s'agir de crise aigue immunologique sans signes accompagnateurs, regressives sans aucune thérapeutiques, décrites par HAMBURGER (18).

γ) Il est impossible d'obtenir un test diagnostic absolument fiable (4 faux négatifs chez eux et 7 chez nous).

δ) Enfin, la spécificité du test parait bien meilleure si on l'associe à l'étude de l'excrétion relative de la β2 microglobuline.
Nous n'avons pu l'étudier chez nos patients en raison du trop petit nombre de sujets présentant une pathologie retentissant sur l'excrétion urinaire à la phase aigue.

3° Une modification des CS de plusieurs protéines correspondant à une modification du tracé de l'immunoélectrophorèse qui devient glomérulaire ou mixte au moment de la crise.
Les coefficients de sélectivité de la céruloplasmine, de l'IgA et moins fréquemment du C3 et de l'IgM deviennent supérieurs à 0,5, voire à 0,8. Le CS de l'IgG présente des variations qui ne suivent pas du tout celles des autres protéines et que nous ne pouvons expliquer. La détermination d'un seuil de sélectivité à partir duquel la protéinurie est considérée comme peu sélective (en accord avec les données de l'immunoélectrophorèse) est délicate : nous avons fixé un premier seuil de suspicion à 0,5 (seuil déjà utilisé par CAMERON dans ses travaux sur les syndrômes néphrotique (25)) et un deuxième seuil à 0,8 correspondant à une très haute probabilité de rejet d'après les constatations effectuées sur nos dossiers individuels : le plus souvent d'ailleurs ce seuil de 0,8 était atteint dans les 2 à 3 jours précédant le rejet, ce qui nous amène à discuter de l'intérêt de ces clairances, clairances fractionnelles et CS en tant que test prédictif.

Conclusions préliminaires :

Cependant, on peut d'ores et déjà décider pour une étude future d'utiliser dans un but diagnostic :

- les variations des clairances fractionnelles de :
  - la sidérophilline
  - la céruloplasmine
  - l'IgA
- les CS des 2 dernières.

II - INTERET PREDICTIF

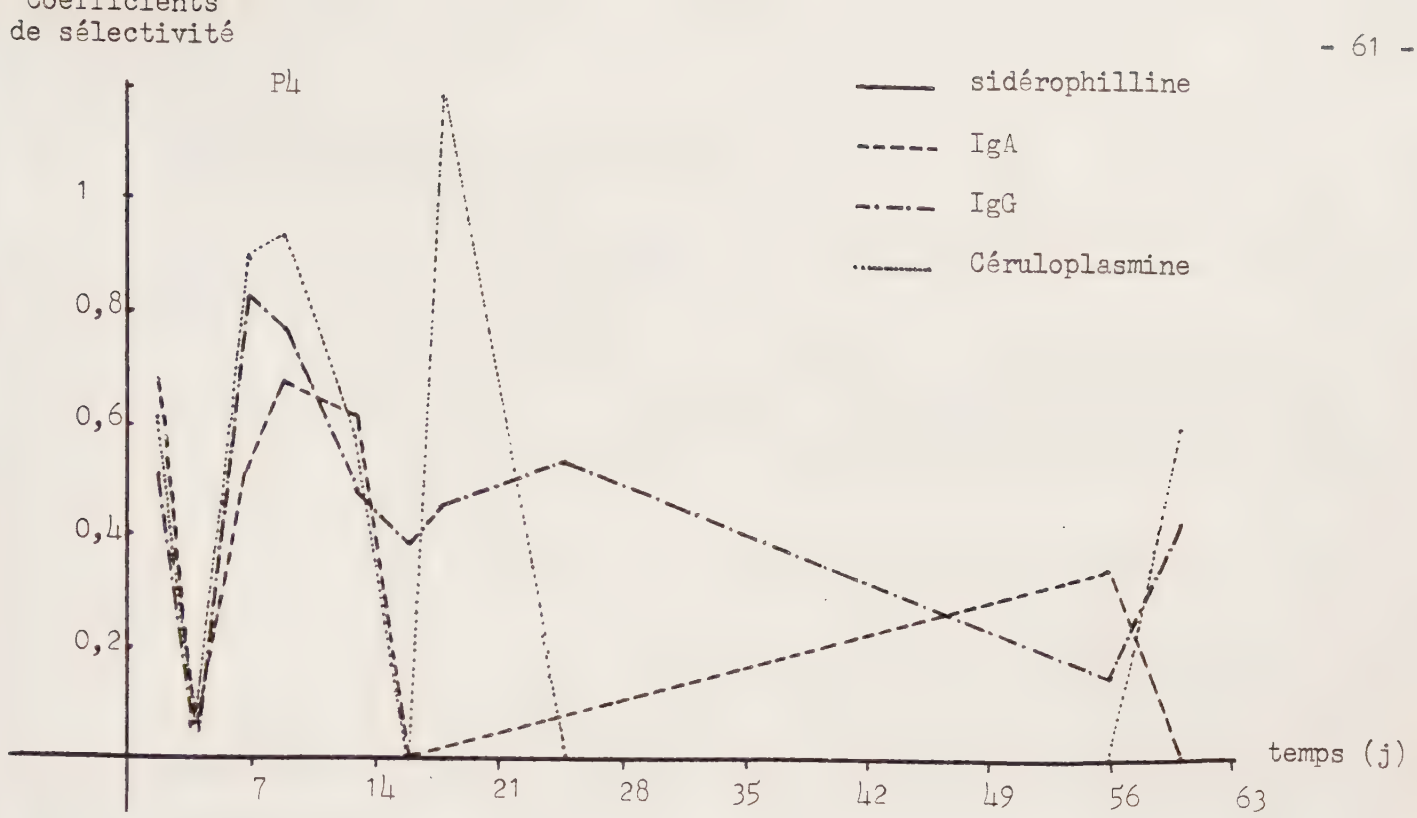
En 1970 les auteurs qui ont fait les constatations précitées avaient déjà émis certaines hypothèses sur ce point.

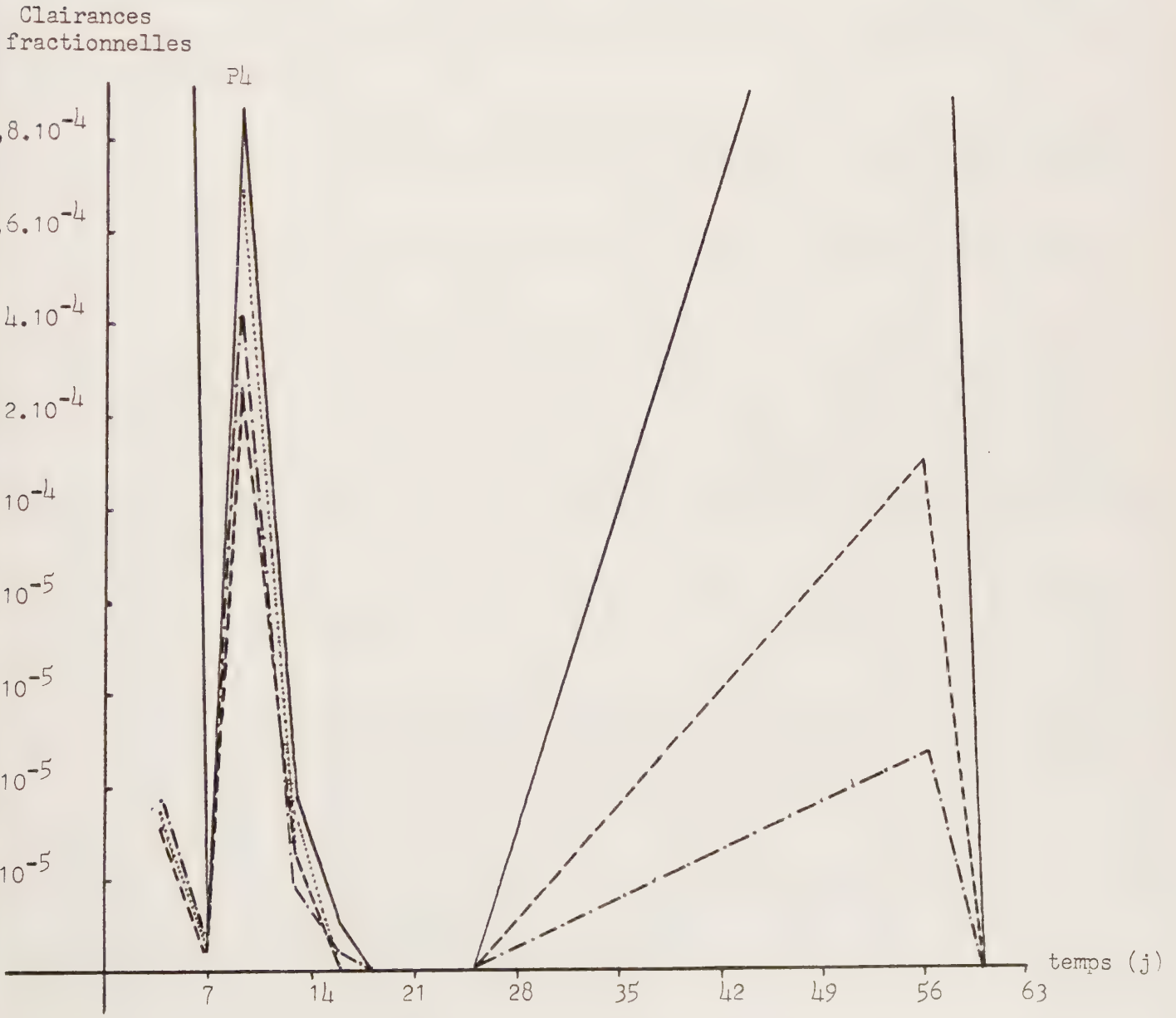
Pour certains l'apparition d'un tracé de type glomérulaire était le premier signe de la crise (33) précédant même le diagnostic clinique de rejet (5, 27) et non obligatoirement accompagné d'une augmentation quantitative de la protéinurie (5) . Pour d'autres, ce dernier point était au contraire le signe le plus constant (15) Enfin, LATERRE soulignait déjà la difficulté qu'il y aurait à utiliser ces examens dans un but prédictif compte tenu du temps nécessaire à l'obtention des résultats.

Dans son étude de 1978, HEMINGSEN (23) porte un diagnostic de rejet sur la variation des clairances fractionnelles dans 25 cas sur 36, 1 à 5 jours avant le diagnostic clinique (dans 11 cas la veille) ce qui semble en accord avec une variation significative de la protéinurie telle qu'il la définit dans son étude.

Alors que dans notre étude, en comparant les moyennes des différents paramètres entre 2 populations, l'une présentant un rejet aigu, l'autre non, nous n'avons rien pu démontrer statistiquement, par contre, nous avons constaté à l'examen de nos dossiers individuels que les CS s'élevaient chez 8 sujets sur 15 présentant un rejet à J + 8 dans les 1 à 3 jours précédant le rejet, alors que les clairances fractionnelles n'augmentaient avant le diagnostic clinique que 4 fois sur les 11 cas où elles augmentent ce qui était en accord avec la variation de la protéinurie globale (l'augmentation notable d'une fraction protéique étant liée à l'augmentation de la protéinurie globale) qui précédait le rejet de 2 jours chez 2 patients et d'une journée chez 2 patients également.

Enfin, en mettant en parallèle les coefficients de sélectivité et les clairances fractionnelles, nous avons même constaté que certains patients présentaient une variation très positive de leur CS alors que simultanément la variation des clairances était négatives (correspondant à une chute de la protéinurie). Cependant, le nombre d'examen étant très faible chez nous, il semble qu'un tel travail mériterait d'être repris, utilisant les 2 paramètres et leurs variations respectives de manière simultanée et ce d'autant plus qu'elles semblent très complémentaires en particulier pour suivre l'évolution des patients. La courbe de la page 61 illustre le décalage dans les variations des coefficients de sélectivité et des clairances fractionnelles chez un de nos patients.





Pa H. : R à J + 8 - L'augmentation des coefficients de sélectivité précède l'augmentation des clairances fractionnelles. 2e crise aigue irréversible à J + 50.

III - INTERET PRONOSTIC DES VARIABLES

L'évolution de la protéinurie sous traitement anti-rejet avait déjà été étudiée (par les auteurs cités plus haut dont les travaux ont servi de base aux recherches actuelles) et on avait montré :

- la rétrocession de la protéinurie sous doses élevées de corticoïdes, avec parallèlement une augmentation de la sélectivité puis une disparition du tracé glomérulaire quand le rejet était réversible.
- une aggravation de tous ces signes quand le rejet était irréversible.

Ces différents phénomènes sont là encore retrouvés. Dans les jours qui suivent le diagnostic de rejet et la mise en route du traitement, nous observons une diminution des clairances et clairances fractionnelles ainsi que des coefficients de sélectivité des protéines suivantes : céruloplasmine, IgA haptoglobine et la disparition rapide de l'IgM et $\alpha 2$ macroglobuline et bien souvent du C3 avec un retour :

- aux valeurs antérieures à la crise que nous considérons comme une normalisation pour les clairances et clairances fractionnelles.
- à des valeurs inférieures à 0,5 pour les CS comme défini plus haut.

Dans certains cas, malgré une diminution relative des valeurs absolues, les clairances et clairances fractionnelles gardent des valeurs élevées, en tout cas largement supérieures aux valeurs qu'elles avaient avant le rejet et les coefficients de sélectivité correspondant sont alors situés soit dans la zône suspecte, soit même dans la zône pathologique. Ces sujets ont présenté suivant les cas :

- une"deuxième" crise aigue réversible dans les 20 à 40 jours suivants.
- un rejet irréversible qui est apparu soit insidieusement, soit brutalement après une période où la fonction rénale avait été stable à un niveau normal avec réascension secondaire des clairances, clairances fractionnelles et CS.
- enfin, un sujet n'a pas fait de crise franche, mais n'a normalisé sa fonction rénale et ses clairances protéiques qu'après l'institution d'un protocole P1 au long cours.

HEMINGSEN et son équipe (19) retrouvent schématiquement la même évolution : diminution des clairances fractionnelles et normalisation en cas de rejet sensible à la thérapeutique, poursuite de l'ascension des clairances en cas de rejet irréversible.

Il ressort de ce qui précède qu'une des difficultés dans l'utilisation de ces clairances fractionnelles est la difficulté de fixer des critères de normalité qui permettent de considérer le sujet comme guéri de sa crise immunologique.

En effet, si l'on tient compte :

1° de l'extrême dispersion des valeurs dans les premiers jours d'évolution post greffe.

2° Du fait qu'une protéinurie élevée en permanence n'est pas forcément associée à une mauvaise évolution de la greffe (2 cas chez nous de sujets ayant une protéinurie élevée au long cours avec une fonction rénale strictement normale).

Il est impossible de fixer une valeur seuil et nous sommes donc amené à fixer un critère de normalité strictement individuel qui est le niveau basal du sujet lui-même pour chacune des clairances fractionnelles.

L'utilisation des coefficients de sélectivité nous paraît donc très intéressante. Les seuils de normalité (qu'il serait bon de redéterminer par une étude statistique) étant les mêmes pour tous les sujets ; elle présente de plus l'avantage d'éviter la détermination d'une variation significative soumise aux incertitudes (actuellement une étude est en cours pour la détermination de la variance sur les dosages pratiqués, nous n'en n'avons pas les résultats). Enfin, chez nos deux sujets qui présentent une protéinurie élevée au long cours, les coefficients de sélectivité sont inférieurs au seuil de suspicion et restent le seul élément de surveillance utilisable.

Mais si ces clairances fractionnelles et CS sont un bon élément de surveillance de l'évolution du rejet sous traitement, ils ne peuvent pas constituer un argument pronostic formel (plusieurs de nos sujets n'ont pas normalisé leurs clairances fractionnelles ni leur CS et refait une "deuxième" crise parfaitement réversible sous traitement suivie d'une évolution favorable qui se prolonge depuis plusieurs années). C'est pourquoi il nous paraît intéressant de reprendre l'étude en ce qui concerne les IgM.

Nous avons en effet été très surpris de constater que la présence d'IgM dans les urines (généralement en quantité notable) au moment du rejet paraissait être un argument de bon pronostic à long terme ($p < 0,01$) et nous

avons fait le rapprochement avec l'apparition d'anticorps lymphocytotoxiques à froid peut être protecteurs appartenant à la classe IgM et associée à une augmentation des IgM sériques dans les 6 premières semaines d'évolution post greffe (11) (les épisodes de rejet étudiés ici surviennent tous au cours du premier mois). On pourrait imaginer que les IgM plasmatiques et/ou des complexes IgM-cellules cibles se fixent sur la membrane basale glomérulaire et sont excrétés par un mécanisme actif et non passif.

D'autres auteurs avaient déjà constaté une dissociation dans l'élimination de l'IgM et de l'α2 macroglobuline (24). Elle semble exister également chez nous puisque sur 17 sujets qui éliminent de l'IgM au moment du rejet, 5 sujets n'éliminent pas d'α2 macroglobuline en même temps et 8 sujets ont un CS, IgM largement supérieur au CS de l'α2 macroglobuline.

Il ne nous est pas possible de dire si l'IgM est éliminée sous la même forme que celle qui est dosée dans le sang ou si elle pourrait subir une dépolymérisation ? Il parait en effet curieux de trouver chez certains sujets un CS IgM avoisinant celui du C3 ou de l'IgA, et quelquefois supérieur. Autre hypothèse possible, un mode d'excrétion de l'IgM n'ayant rien à voir avec la filtration glomérulaire et ceci nous parait être un point à explorer puisque le même phénomène se retrouve avec les protéines de poids moléculaire voisin que sont la céruloplasmine, l'IgG et l'IgA.

IV - INTERROGATIONS SUR LES MECANISMES DE LA PROTEINURIE AU COURS DU REJET

La constatation précédente nous a amené en cours d'étude à nous poser la question de l'existence d'un ou de plusieurs profils types de l'élimination protéique urinaire au cours du rejet. Nous avons donc repris le système graphique de CAMERON (25) et exprimé le CS des protéines en échelle logarithmique en fonction de leur poids moléculaire également en échelle logarithmique.

Il n'a pas été possible d'individualiser un type particulier de courbe, simplement on a pu mettre en évidence le fait que toutes les courbes se situaient dans le haut du tableau en accord avec l'existence de CS élevés supérieurs à 0,8 ou en tout cas à 0,5 comme il a été expliqué précédemment.

Le fait de ne pas trouver un alignement des points en fonction du PM nous incite à reposer le problème du mode d'élimination des protéines et à émettre 2 hypothèses :

- soit les molécules ne sont pas éliminées sous leur forme circulante : un catabolisme particulier entraînant l'apparition de formes dégradées conservant leur antigénicité. (Nous sommes néanmoins certains que les dosages d'IgG ne peuvent englober les chaînes légères).
- soit il ne s'agit pas d'un simple phénomène de filtration glomérulaire, le passage des molécules dans les urines est alors un phénomène actif, éventuellement propre au rejet.
- Enfin, ces deux hypothèses ne sont pas du tout exclusives l'une de l'autre.

Un dernier point à soulever est la présence de la céruloplasmine en quantité importante dans les urines lors des phénomènes de rejet. Au départ nous pensions l'utiliser comme molécule témoin pour l'IgG et nous avons été surpris de constater que ses modifications étaient les plus précoces et souvent les plus importantes. Son rôle principal étant le transport du cuivre, il nous parait logique de tenter une étude prospective de ce côté là chez nos prochain greffés par des dosages répétés de la cuprémie. Il est d'ailleurs bien connu que le cuivre intervient dans les réactions immunologiques au cours des infections.

V - PROPOSITION D'AMENAGEMENTS DU PROTOCOLE ACTUEL DE SURVEILLANCE DES TRANSPLANTES

Sur un plan pratique, les dosages pondéraux nous paraissent en définitive plus intéressants que l'immunoélectrophorèse dans la surveillance du greffon au cours du premier mois après la transplantation, pour deux raisons :

- Les résultats peuvent être obtenus en quelques heures seulement grâce à la méthode néphrélométrique (comme BURROWS l'a souligné récemment (8))
- Ils donnent une mesure, même si celle-ci reste encore relative, des phénomènes qui se déroulent, et ceci doit permettre une exploitation sur de plus grandes séries pour une étude statistique.

Actuellement, compte tenu des résultats de cette étude, nous proposerons le protocole suivant à pratiquer chez tous les greffés.

1° Des dosages pondéraux des protéines plasmatiques répétés trois fois au cours de la période prégreffe, qui font partie de notre protocole actuel, dans le but de déterminer le niveau basal des différentes protéines ; une cuprémie dosée 2 ou 3 fois.

2° Des dosages pondéraux urinaires tous les jours pendant un mois des protéines suivantes :

- céruloplasmine
- IgA
- IgM
- sidérophilline
- albumine
- IgG à titre prospectif là encore
- β2 microglobuline

Un dosage de la cuprémie bihebdomadaire, le premier mois à répéter plus souvent en cas de rejet.

Passés les 30 premiers jours d'évolution, les dosages de la céruloplasmine, de l'IgM, nous semblent perdre de l'intérêt,et la fréquence des examens pourrait être ramené à un / semaine jusqu'à 3 mois, date après laquelle les phénomènes de rejet aigus deviennent beaucoup plus rares, avec des modifications d'intensité très modérées au niveau de la protéinurie. Au long cours, dans la détection des rejets chroniques et de la récidive des glomérulonephrites, l'immunoélectrophorèse nous parait reprendre tous ses droits.

A partir de ces nouveaux dosages, il serait alors possible de poursuivre l'étude à 2 niveaux :

1° Dans l'unité de greffe, avec l'aide d'une calculatrice programmable d'utilisation très facile (beaucoup plus fiable qu'une simple calculatrice) on pourrait établir au jour le jour :

- la variation des clairances fractionnelles
- le CS de la céruloplasmine
- le CS de l'IgA

} dont l'augmentation incitera à la méfiance et permettra la mise en place du protocole thérapeutique anti-rejet, à l'apparition du premier signe clinique de crise aigue.

- le CS de l'IgM qui associé aux données de la clinique, sera un élément précieux pour décider de la poursuite ou de l'arrêt du traitement.
- l'excrétion relative de la β2 microglobuline, qui serait une aide au diagnostic différentiel associé aux examens habituels (UIV, néphrogramme) lorsque ceux-ci sont douteux.

2° Dans le service informatique, en pratiquant des aménagements du du cadre d'enregistrement, afin d'y faire entrer les nouvelles données et de supprimer celles qui ne sont plus jugées utiles. Le mode de traitement fondamental des dossiers individuels restant le même avec introduction d'une nouvelle variable : la variation journalière des clairances fractionnelles exprimée en pourcentage . Chaque dossier individuel comporterait alors les courbes suivantes :

- créatininémie
- clairance de créatinine
- Na U

} tous les jours ou tous les 2 jours.

- cuprémie, 2 à 3 fois par semaine
- les 4 courbes immunologiques plasmatiques :
  + CH 50
  + fractions C4 et C1Q du complément
  + facteur B

  auxquels on ajouterait la fraction C3.
- les clairances fractionnelles des 6 protéines étudiées
- l'excrétion urinaire relative de la 2 microglobuline
- les variations des clairances fractionnelles exprimées en %

- les coefficients de sélectivité des 4 protéines suivantes :
  + céruloplasmine
  + IgA
  + IgG
  + IgM
- les clairances relatives de LAMBERT (clairance de la protéine/ clairance de l'albumine) des mêmes protéines.

Il serait intéressant de comparer le coefficient de sélectivité et la clairance relative d'une protéine donnée (surtout céruloplasmine, IgG, IgA) lorsque se produisent les phénomènes de dissociation déjà mentionnés au moment d'une crise aigue.

Enfin, parallèlement à cette étude individuelle, on constituerait une population témoin, en déterminant des critères d'inclusion et d'exclusion très stricts, afin de permettre une nouvelle exploitation statistique.

IVe partie

CONCLUSIONS

-:-:-:-

UNIVERSITE DE DIJON

THESE SOUTENUE PAR Aline MENACHAUD

C O N C L U S I O N S

Ce travail avait pour but d'étudier d'une manière prospective les modifications de l'excrétion urinaire de huit protéines pendant la première année suivant une transplantation rénale. Ces huit protéines sont les suivantes : IgG, IgM, IgA, C3, Haptoglobine, Céruloplasmine, Sidérophylline, α_2 macroglobuline. Les clairances simples, les clairances fractionnelles, le coefficient de sélectivité ont été calculés pour chaque protéine deux fois par semaine pendant un mois, puis une fois par mois en moyenne durant les douze premiers mois suivant la greffe chez 46 patients.

Cette étude permet, avec beaucoup de prudence compte-tenu de l'échantillon réduit, de tirer les conclusions suivantes :

1. Les comparaisons entre les moyennes des trois paramètres précités pour chacune des huit protéines n'ont montré aucune différence statistiquement significative :

a) Sur une analyse limitée aux douze premiers jours entre les sujets qui ont fait une crise aiguë du transplant autour du huitième jour et ceux qui n'en ont pas fait.

b) Au moment des épisodes aigus entre les rejets réversibles et ceux qui ne le sont pas.

c) Sur une analyse portant sur les trente premiers jours entre les sujets ayant un greffon fonctionnel à un an et ceux l'ayant perdu.

Ces conclusions négatives pourraient être dues à une grande dispersion des valeurs individuelles, et/ou à un effectif très petit de nos populations ;

2. En effet, l'analyse de tous les dossiers individuels nous montre :

a) Une ascension des coefficients de sélectivité de l'IgA et surtout de la Céruloplasmine dans les un à trois jours précédant le diagnostic clinique de crise aiguë. L'étude de ces deux coefficients nous paraît donc représenter un bon test prédictif des rejets.

b) Une dissociation dans l'élimination de molécules de poids moléculaire voisin, au moment de la crise aiguë suggérant des mécanismes d'élimination

active propres au rejet.

c) Une poursuite ou une reprise du processus immunologique de crise aiguë lorsque les clairances, les clairances fractionnelles et les coefficients de sélectivité ne se normalisent pas avec le protocole thérapeutique mis en place, alors même que la fonction rénale est revenue à la normale.

d) A certains moments de l'évolution, une augmentation des clairances, clairances fractionnelles, coefficients de sélectivité de toutes les protéines permettant de reconnaître, à postériori, une crise aiguë lorsque le diagnostic clinique était douteux ou en cas de crise latente.

e) Enfin que la présence d'IgM dans les urines au moment de la crise aiguë, semble curieusement un élément de bon pronostic ($p < 0,01$).

Le dosage couplé de certaines protéines sanguines et urinaires paraît donc, parmi beaucoup d'autres tests, un élément important de la surveillance des transplantations rénales. Ces dosages semblent, durant les trente premiers jours, et lors de la survenue d'accidents aigus plus utiles que l'immunoélectrophorèse, puisque les résultats peuvent être obtenus en quelques heures.

Le Président de la Thèse :

VU et permis d'imprimer

DIJON, le 8 sept. 1980.

Le Doyen,

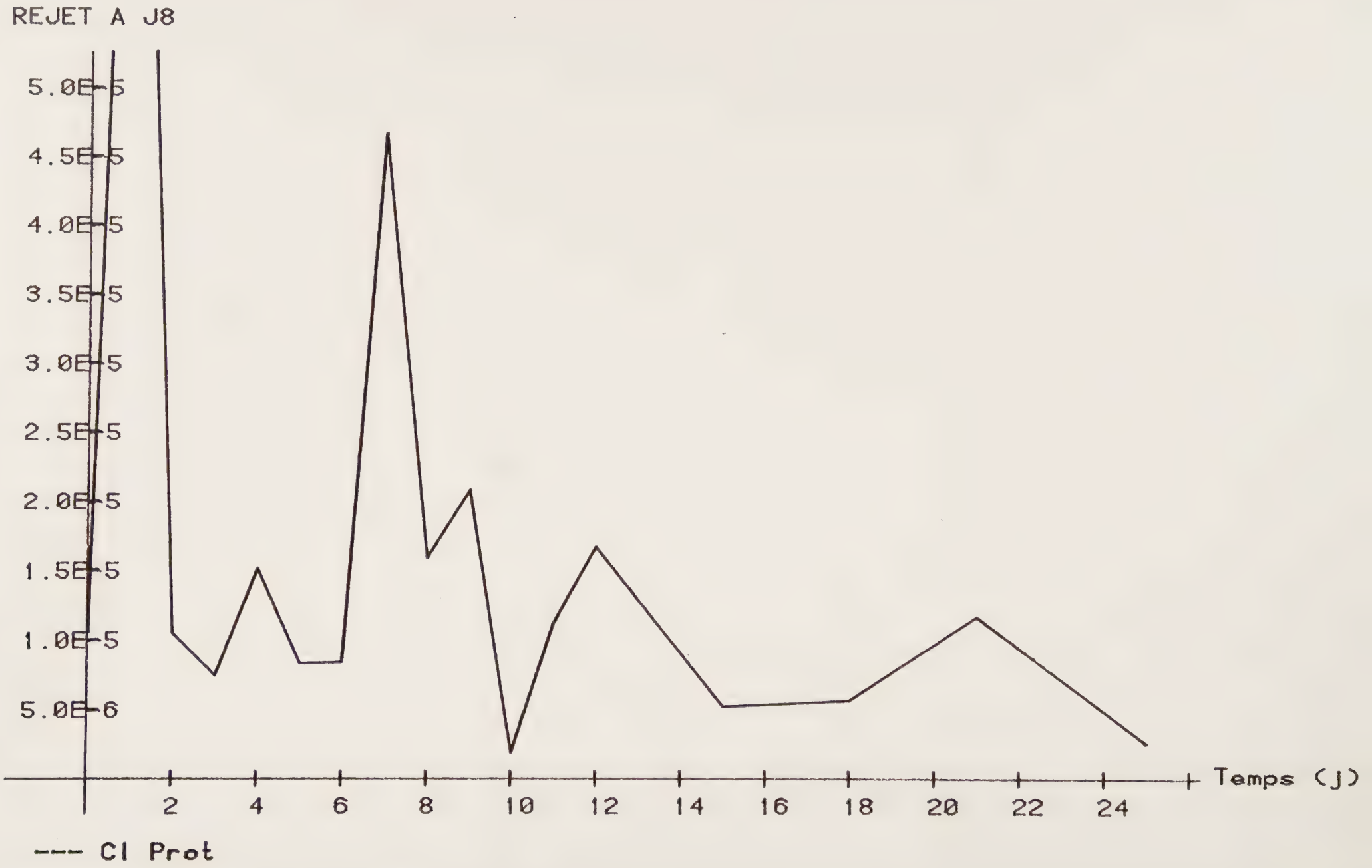
Ve partie

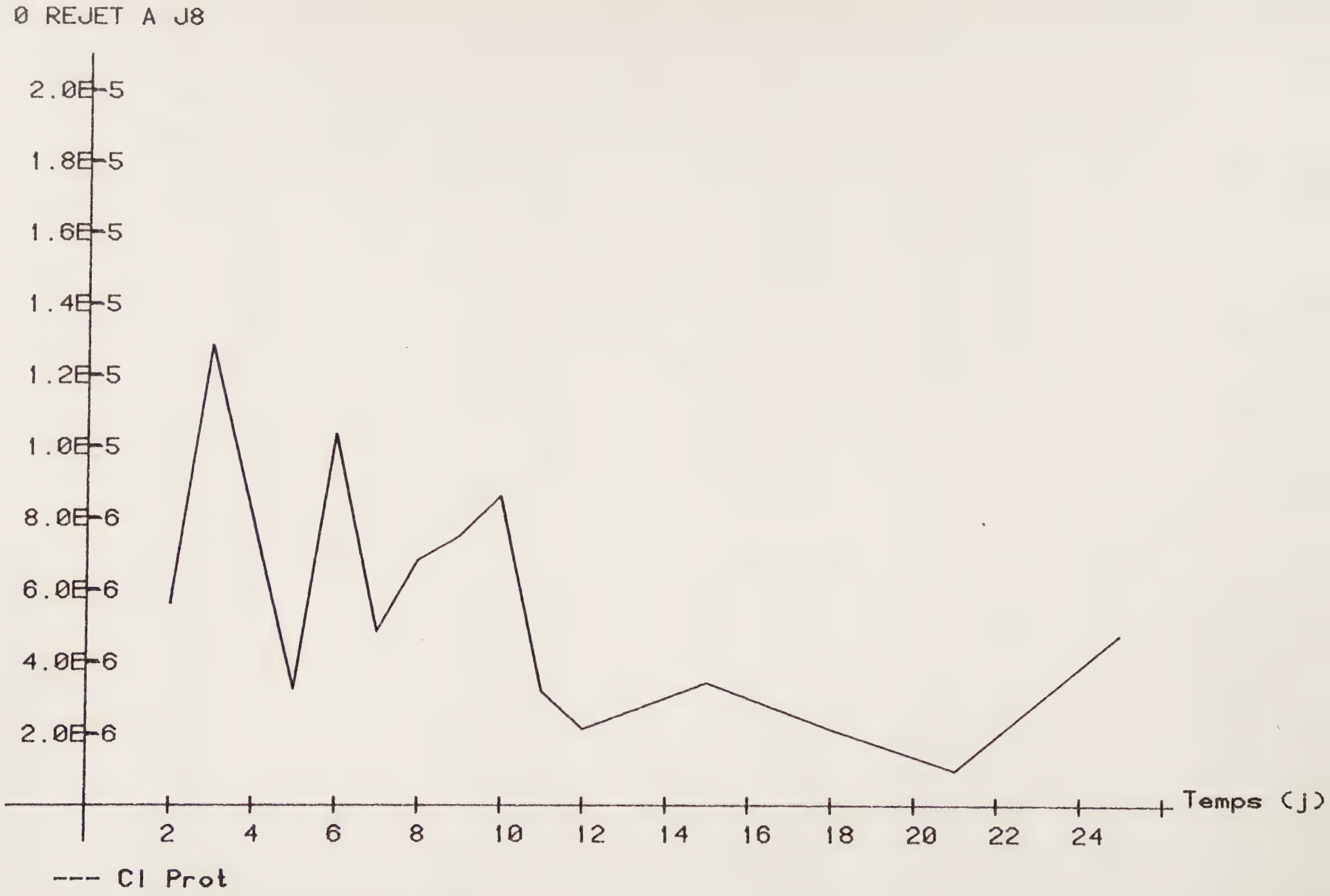
ANNEXES

-:-:-

Dans cette annexe figurent successivement :

- les courbes moyennes de tous les paramètres étudiés chez deux populations (cf § 1 : analyses statistiques) :
  + Une présentant un rejet à J + 8.
  + Une ne présentant pas de crise aigue.
- Un exemple des valeurs numériques des moyennes, effectifs, écarts-types de 2 courbes (7 et 8)
- Le code des renseignements cliniques et thérapeutiques.
- Le système de classement des dossiers par ordinateur.


REJET A J8
5.0E-5
4.5E-5
4.0E-5
3.5E-5
3.0E-5
2.5E-5
2.0E-5
1.5E-5
1.0E-5
5.0E-6
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Temps (j)
--- Cl Prot


0 REJET A J8
2.0E-5
1.8E-5
1.6E-5
1.4E-5
1.2E-5
1.0E-5
8.0E-6
6.0E-6
4.0E-6
2.0E-6
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Temps (j)
--- Cl Prot

J REJET A J8 (Courbe no 7)

(Clairance protéique globale)

No	Abscisse	Ordonnee	Effectif	Ecart-type
1	0,000	1,054E-005	1	0,000E+000
2	1,000	9,850E-005	1	0,000E+000
3	2,000	1,175E-005	4	5,007E-006
4	3,000	6,954E-006	5	5,607E-006
5	4,000	1,314E-005	4	7,921E-006
6	5,000	7,210E-006	6	6,959E-006
7	6,000	8,032E-006	7	6,683E-006
8	7,000	4,667E-005	1	0,000E+000
9	8,000	1,338E-005	5	1,209E-005
10	9,000	1,819E-005	7	1,003E-005
11	10,000	4,294E-006	3	2,287E-006
12	11,000	1,110E-005	4	8,547E-006
13	12,000	1,664E-005	2	7,424E-006
14	15,000	4,182E-006	6	3,271E-006
15	18,000	5,913E-006	15	5,872E-006
16	21,000	1,161E-005	4	1,563E-005
17	25,000	3,595E-006	10	4,811E-006

J REJET A J8 (Courbe no 8)

(Clairance de la sidérophilline)

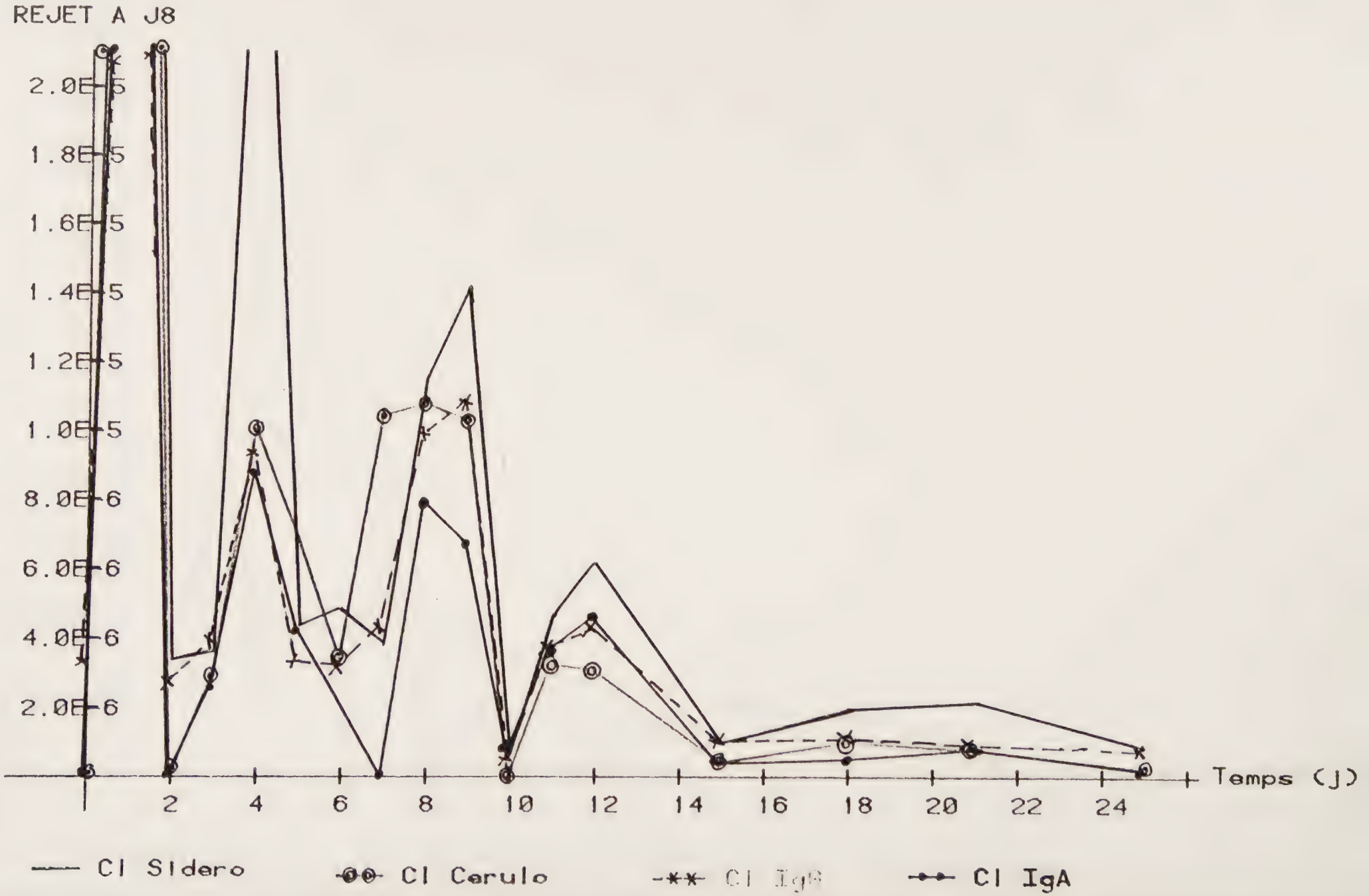
No	Abscisse	Ordonnee	Effectif	Ecart-type
1	0,000	3,078E-006	1	0,000E+000
2	1,000	5,861E-005	1	0,000E+000
3	2,000	4,865E-006	3	2,722E-006
4	3,000	2,940E-006	5	3,638E-006
5	4,000	1,803E-005	4	1,453E-005
6	5,000	3,740E-006	6	3,828E-006
7	6,000	5,033E-006	6	4,965E-006
8	7,000	3,810E-006	1	0,000E+000
9	8,000	9,341E-006	5	9,456E-006
10	9,000	1,192E-005	6	6,806E-006
11	10,000	2,009E-006	3	1,278E-006
12	11,000	4,578E-006	4	4,525E-006
13	12,000	6,167E-006	2	3,464E-006
14	15,000	7,032E-007	6	9,090E-007
15	18,000	2,987E-006	15	5,005E-006
16	21,000	2,164E-006	4	1,892E-006
17	25,000	1,398E-006	9	1,871E-006

J 0 REJET A J8 (Courbe no 7)

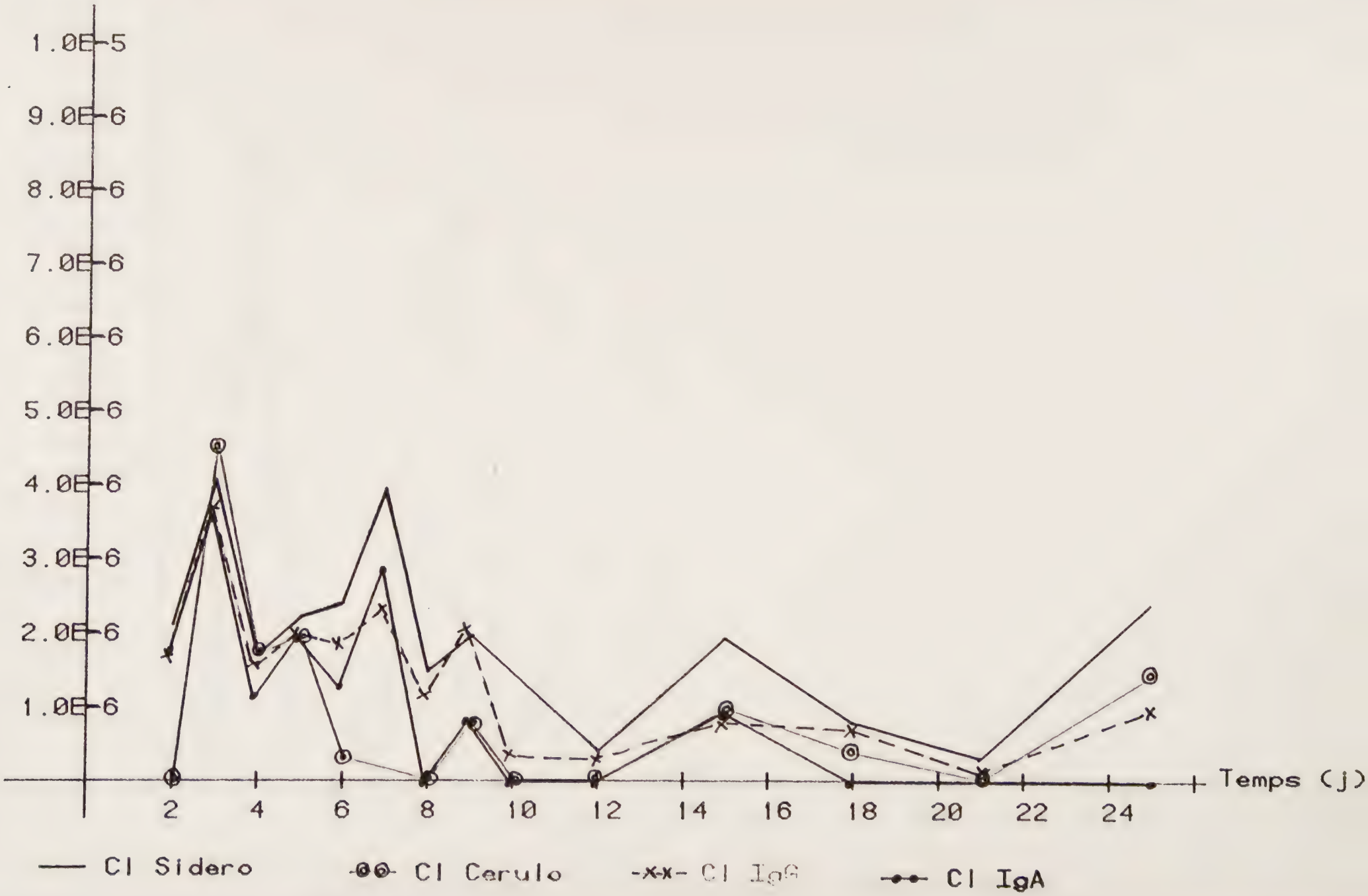
No	Abscisse	Ordonnee	Effectif	Ecart-type
1	0,000	0,000E+000	0	0,000E+000
2	1,000	0,000E+000	0	0,000E+000
3	2,000	5,609E-006	1	0,000E+000
4	3,000	1,282E-005	1	0,000E+000
5	4,000	7,986E-006	2	5,356E-006
6	5,000	3,206E-006	2	1,545E-006
7	6,000	1,033E-005	2	1,225E-005
8	7,000	4,800E-006	1	0,000E+000
9	8,000	6,812E-006	2	6,346E-006
10	9,000	7,481E-006	4	5,169E-006
11	10,000	8,598E-006	1	0,000E+000
12	11,000	3,157E-006	1	0,000E+000
13	12,000	2,100E-006	1	0,000E+000
14	15,000	3,381E-006	6	2,298E-006
15	18,000	2,096E-006	3	9,603E-007
16	21,000	9,520E-007	6	1,091E-006
17	25,000	4,717E-006	3	2,537E-006

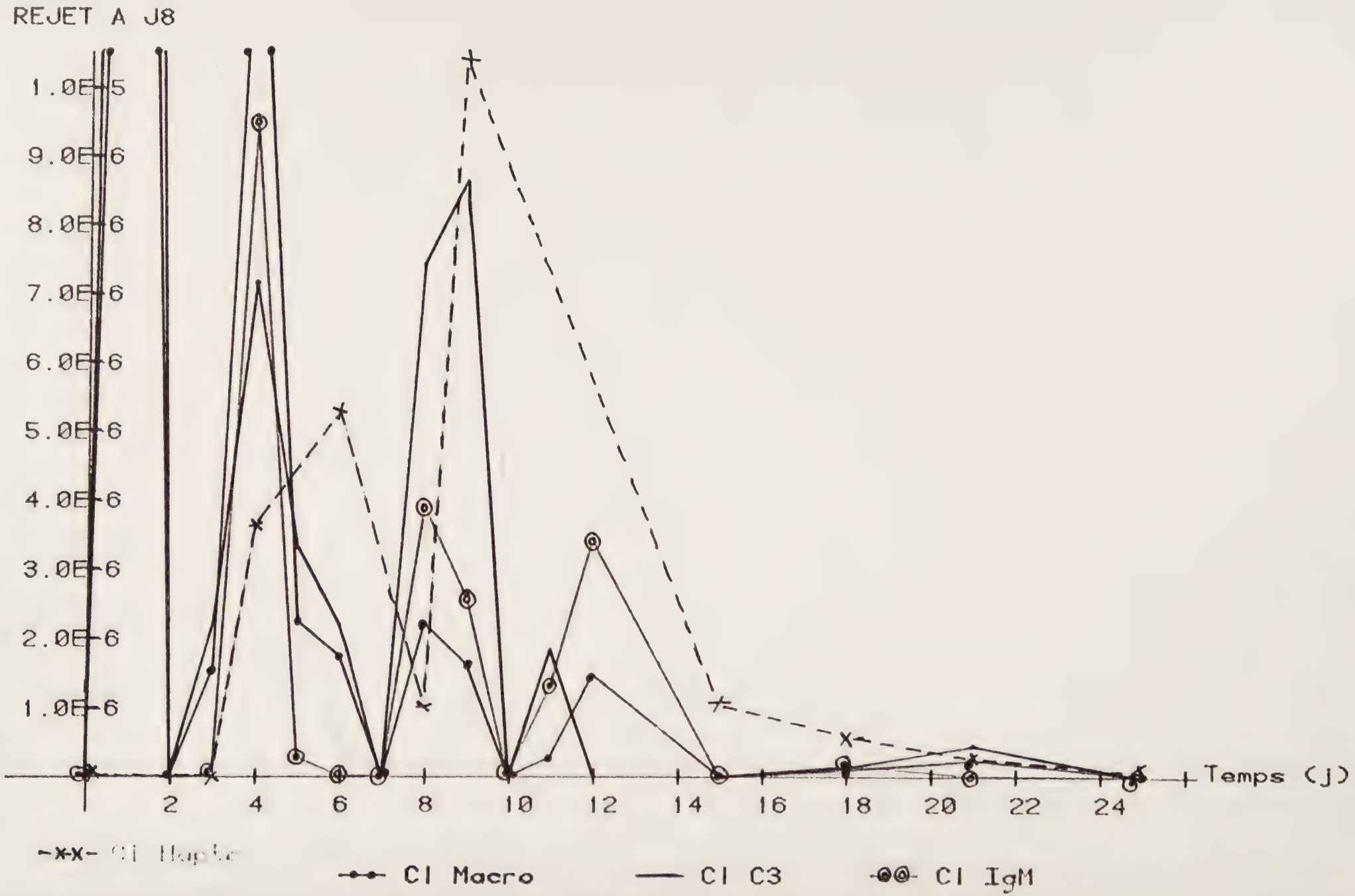
J 0 REJET A J8 (Courbe no 8)

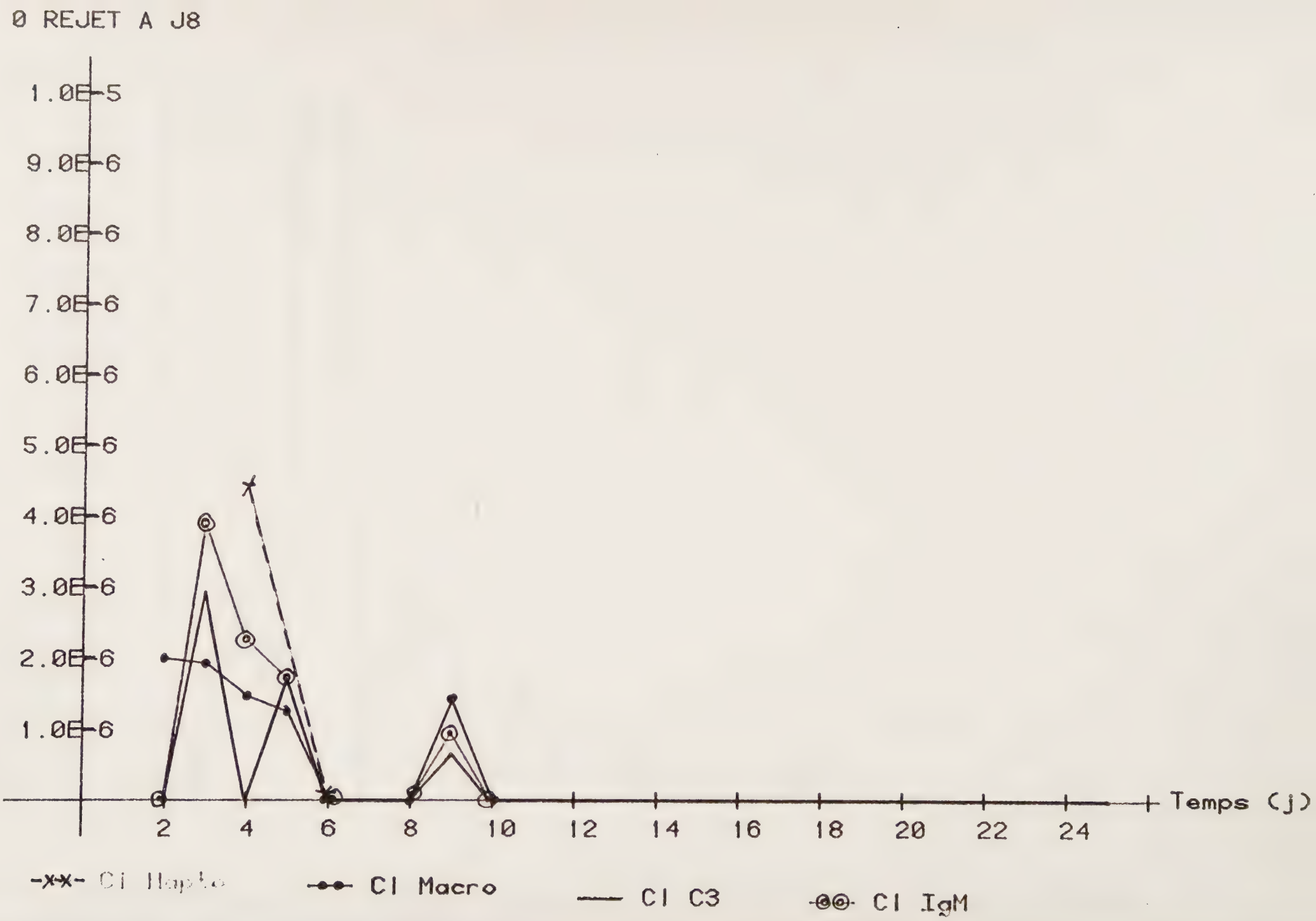
No	Abscisse	Ordonnee	Effectif	Ecart-type
1	0,000	0,000E+000	0	0,000E+000
2	1,000	0,000E+000	0	0,000E+000
3	2,000	2,097E-006	1	0,000E+000
4	3,000	4,061E-006	1	0,000E+000
5	4,000	1,670E-006	2	2,362E-006
6	5,000	2,192E-006	2	2,084E-006
7	6,000	2,405E-006	2	2,797E-006
8	7,000	3,940E-006	1	0,000E+000
9	8,000	1,452E-006	2	6,746E-008
10	9,000	1,952E-006	4	1,333E-006
11	10,000	0,000E+000	0	0,000E+000
12	11,000	0,000E+000	0	0,000E+000
13	12,000	3,946E-007	1	0,000E+000
14	15,000	1,910E-006	5	2,289E-006
15	18,000	7,773E-007	2	4,483E-007
16	21,000	2,992E-007	5	3,282E-007
17	25,000	2,375E-006	3	3,340E-006

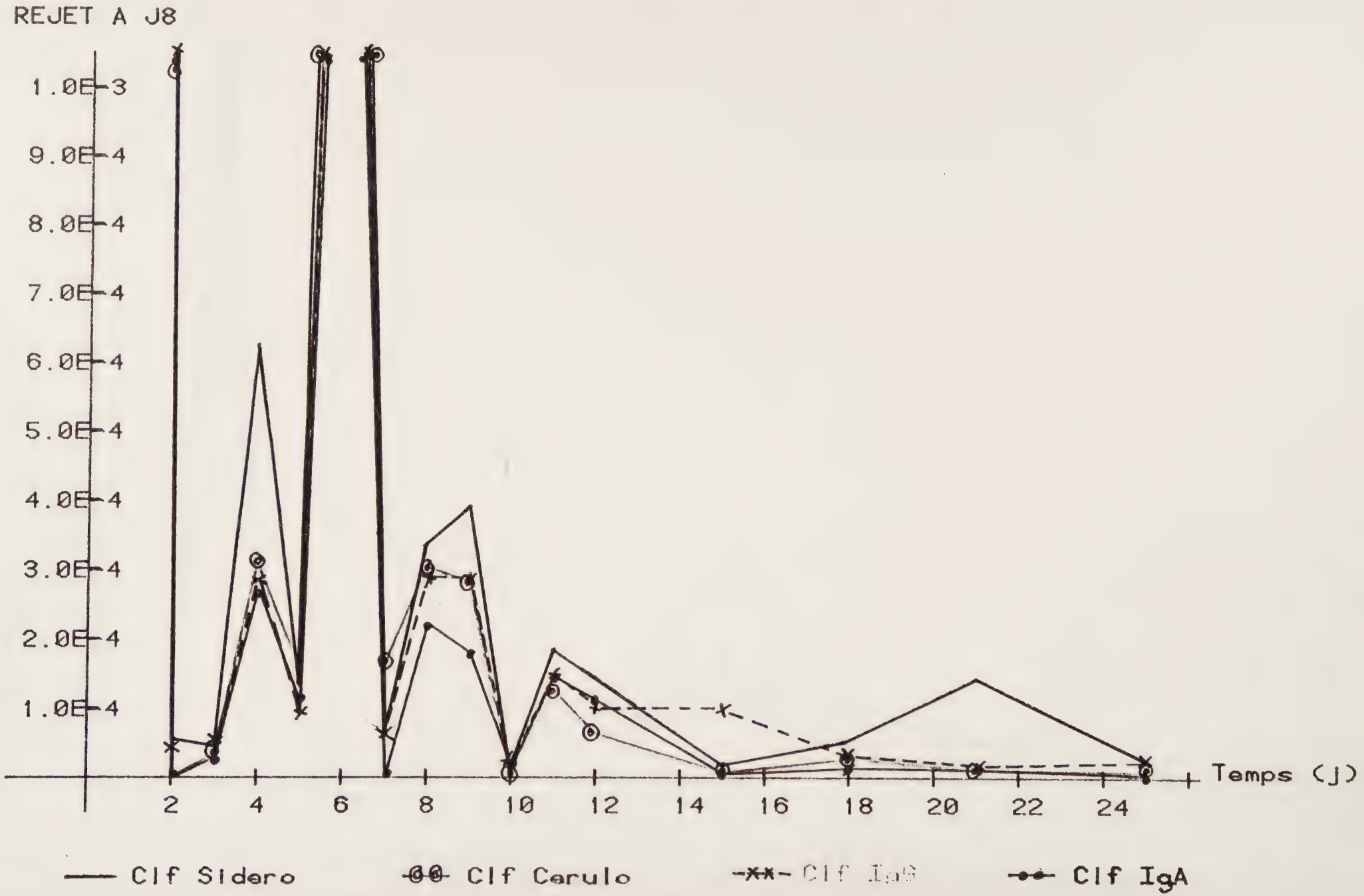

REJET A J8
2.0E-5
1.8E-5
1.6E-5
1.4E-5
1.2E-5
1.0E-5
8.0E-6
6.0E-6
4.0E-6
2.0E-6
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Temps (j)
Cl Sidero
Cl Cerulo
Cl IgG
Cl IgA

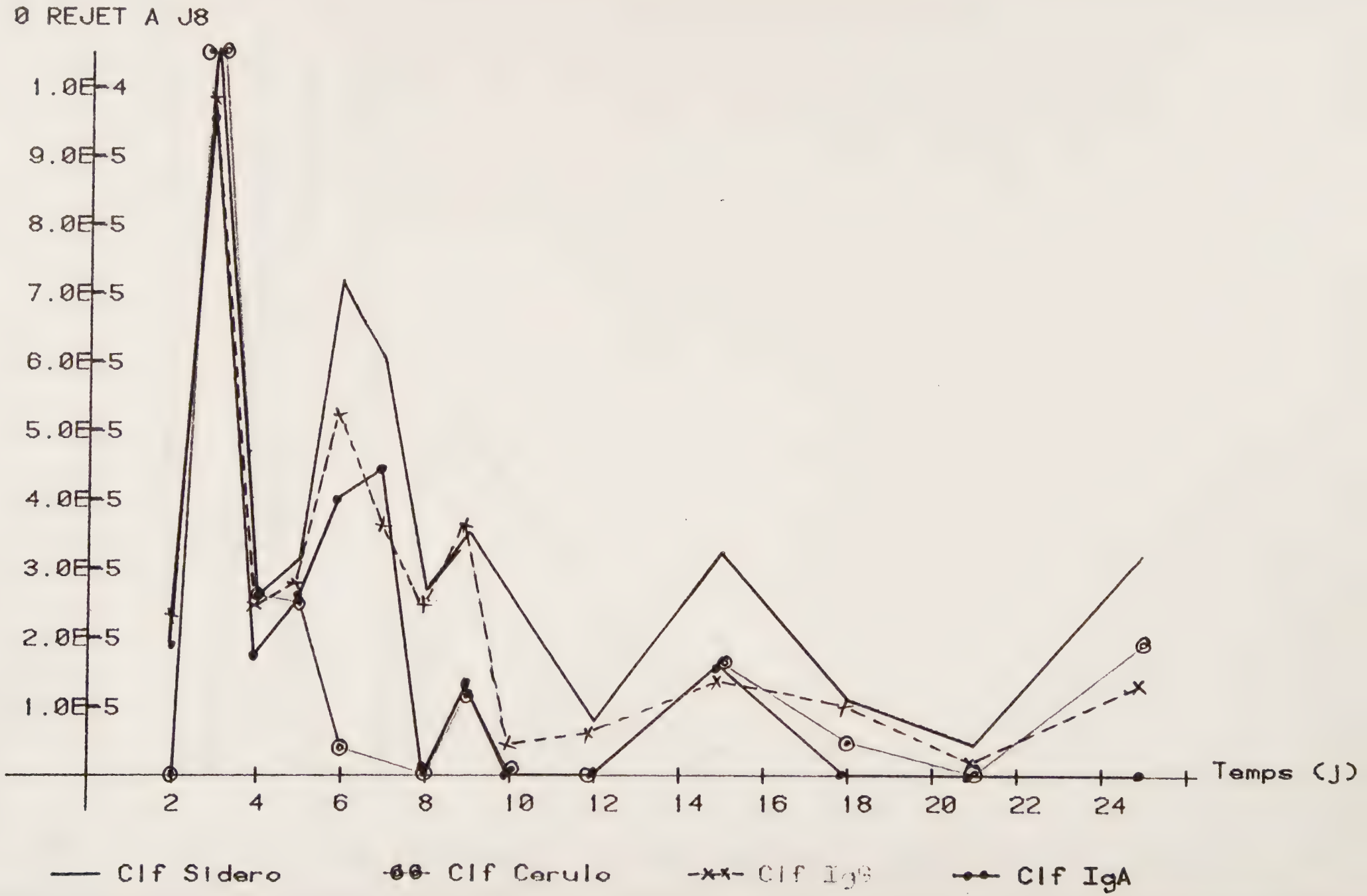
Ø REJET A J8

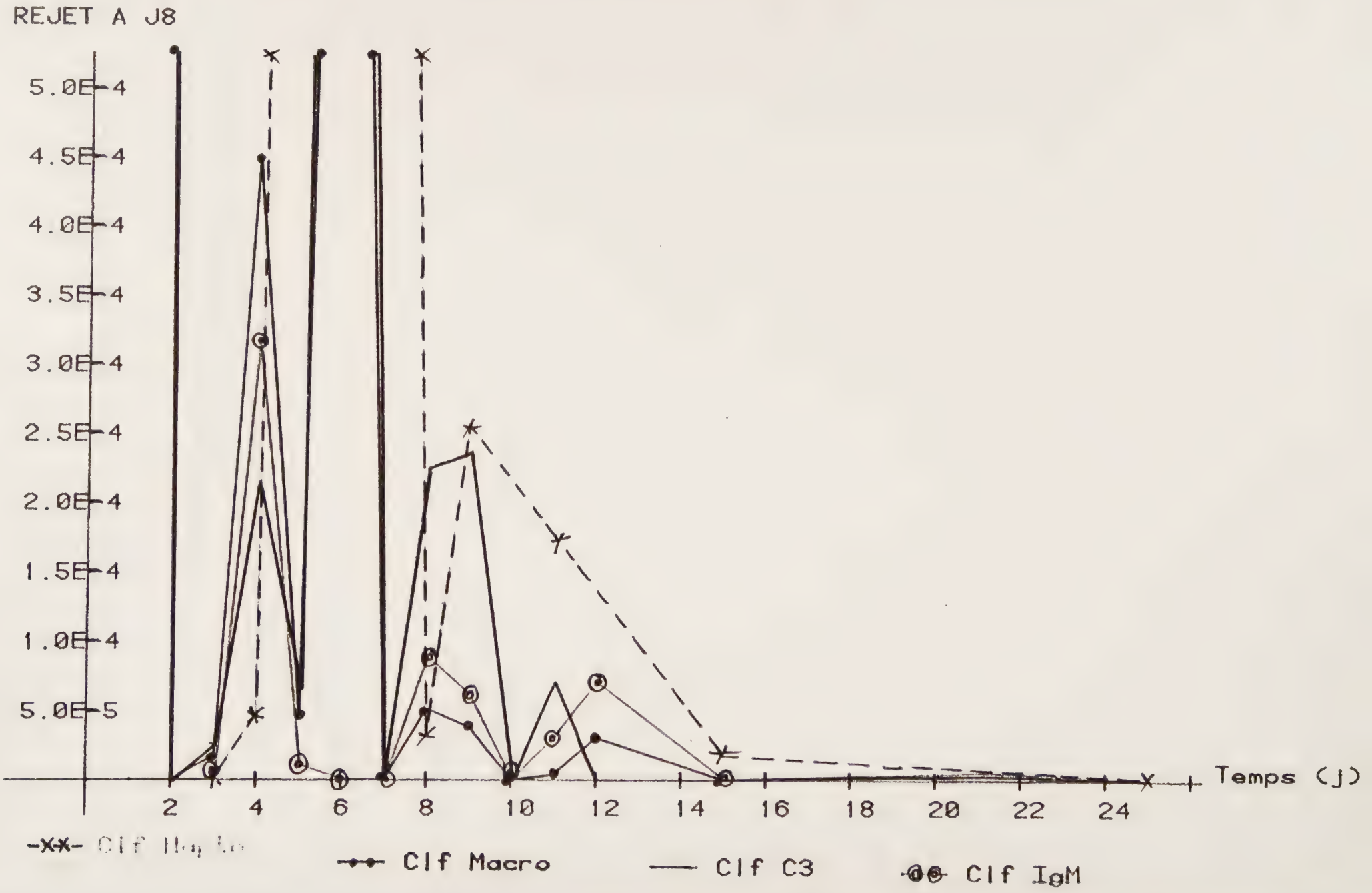

1.0E-5
9.0E-6
8.0E-6
7.0E-6
6.0E-6
5.0E-6
4.0E-6
3.0E-6
2.0E-6
1.0E-6
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Temps (j)
Cl Sidero
Cl Cerulo
Cl IgG
Cl IgA

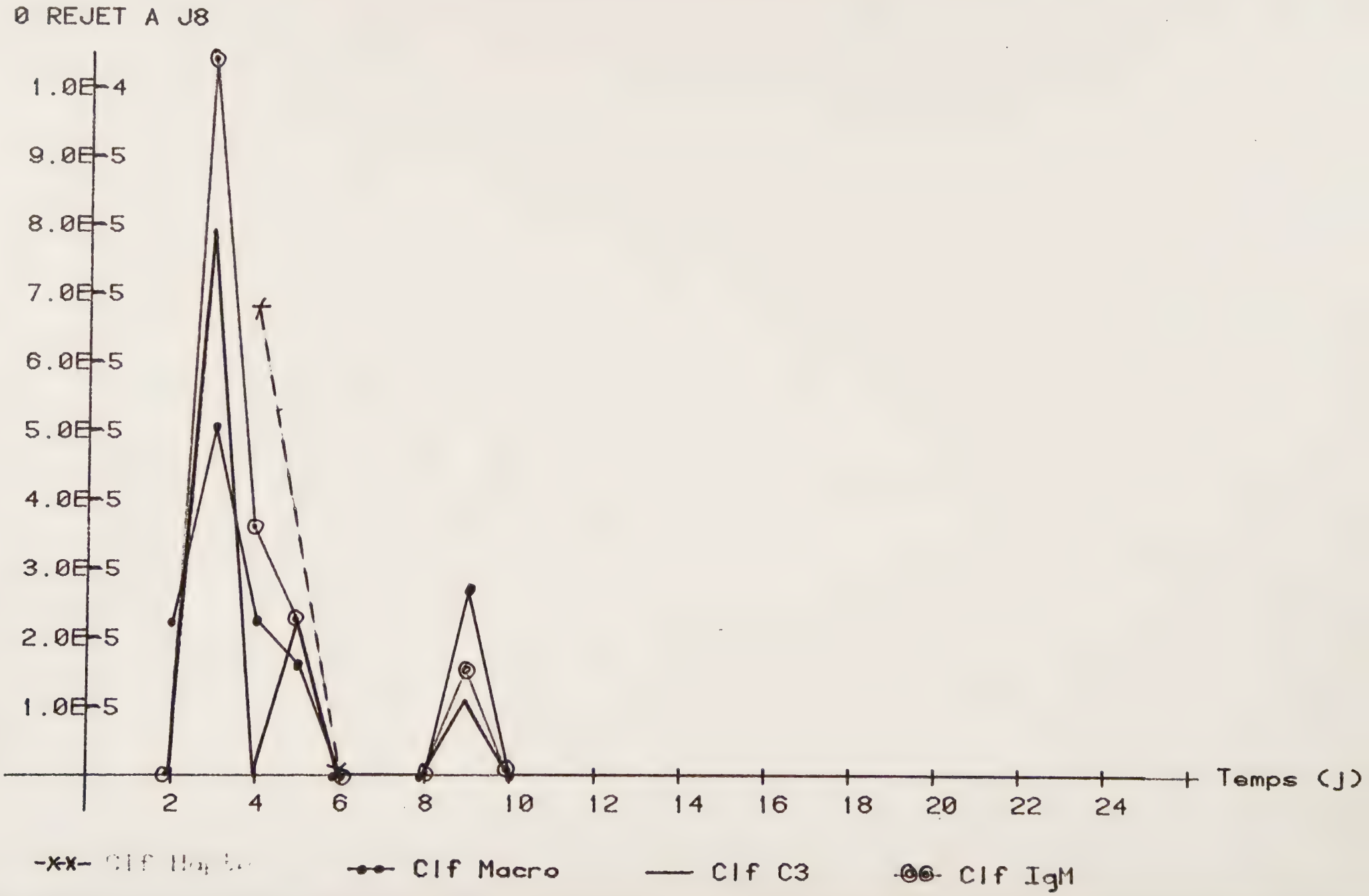

REJET A J8
1.0E-5
9.0E-6
8.0E-6
7.0E-6
6.0E-6
5.0E-6
4.0E-6
3.0E-6
2.0E-6
1.0E-6
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Temps (j)
Cl Haptè
Cl Macro
Cl C3
Cl IgM

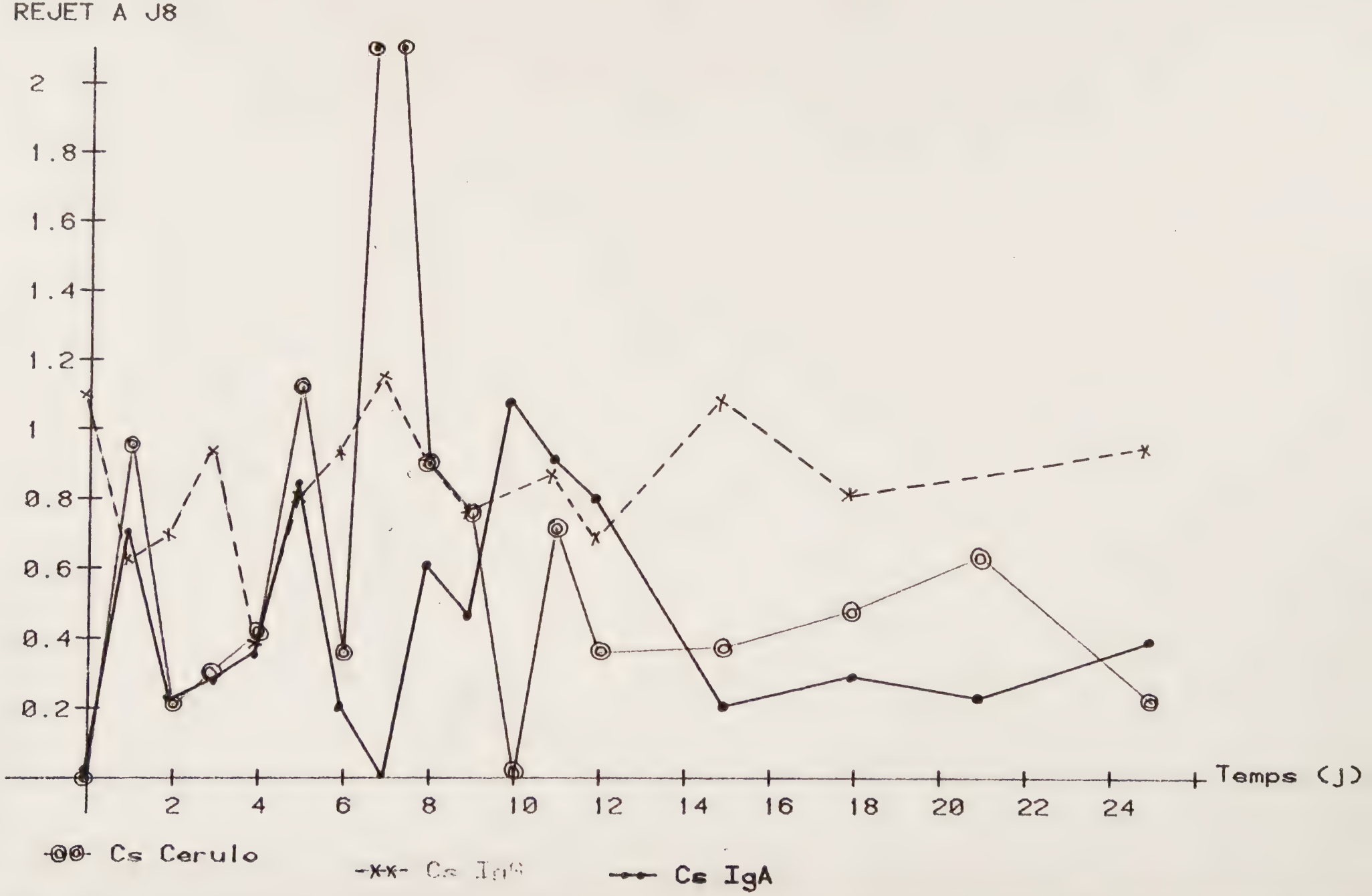

Ø REJET A J8
1.0E-5
9.0E-6
8.0E-6
7.0E-6
6.0E-6
5.0E-6
4.0E-6
3.0E-6
2.0E-6
1.0E-6
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Temps (j)
Cl Haplo
Cl Macro
Cl C3
Cl IgM

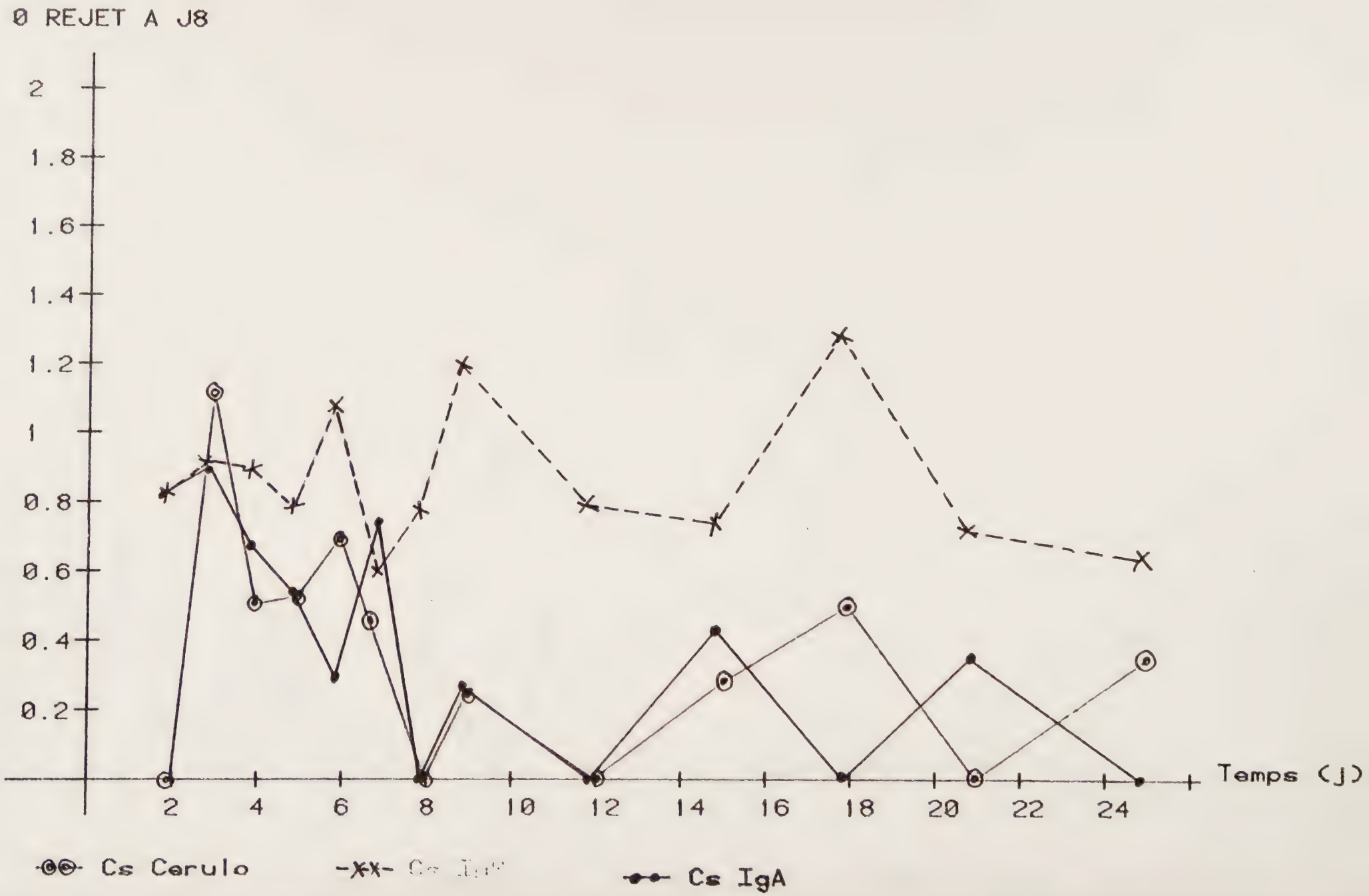

REJET A J8
1.0E-3
9.0E-4
8.0E-4
7.0E-4
6.0E-4
5.0E-4
4.0E-4
3.0E-4
2.0E-4
1.0E-4
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Temps (j)
Clf Sidero
Clf Cerulo
Clf IgG
Clf IgA

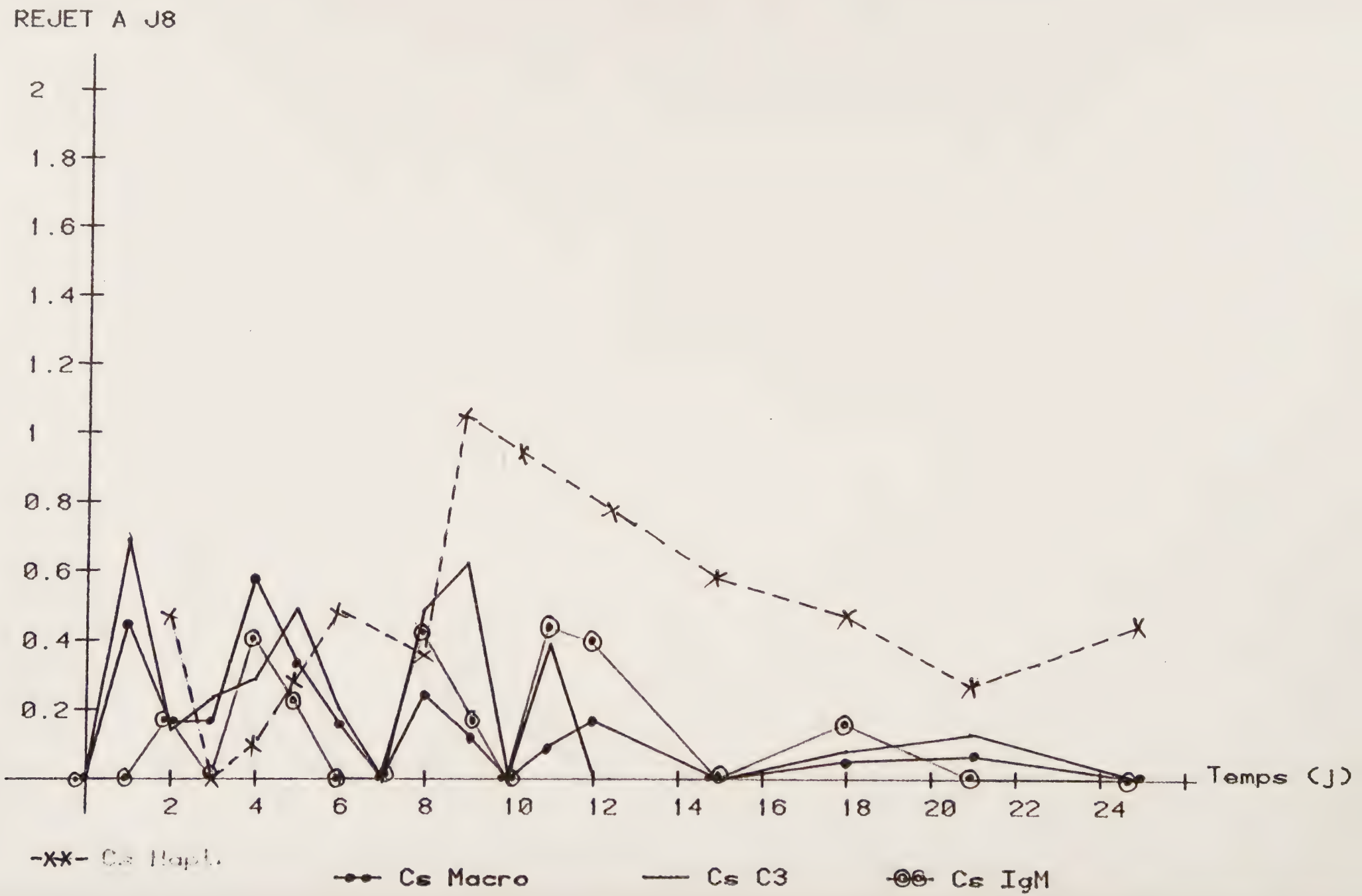

0 REJET A J8
1.0E-4
9.0E-5
8.0E-5
7.0E-5
6.0E-5
5.0E-5
4.0E-5
3.0E-5
2.0E-5
1.0E-5
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Temps (J)
Clf Sidero
Clf Cerulo
Clf IgG
Clf IgA


REJET A J8
5.0E-4
4.5E-4
4.0E-4
3.5E-4
3.0E-4
2.5E-4
2.0E-4
1.5E-4
1.0E-4
5.0E-5
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Temps (j)
Clf Macro
Clf C3
Clf IgM

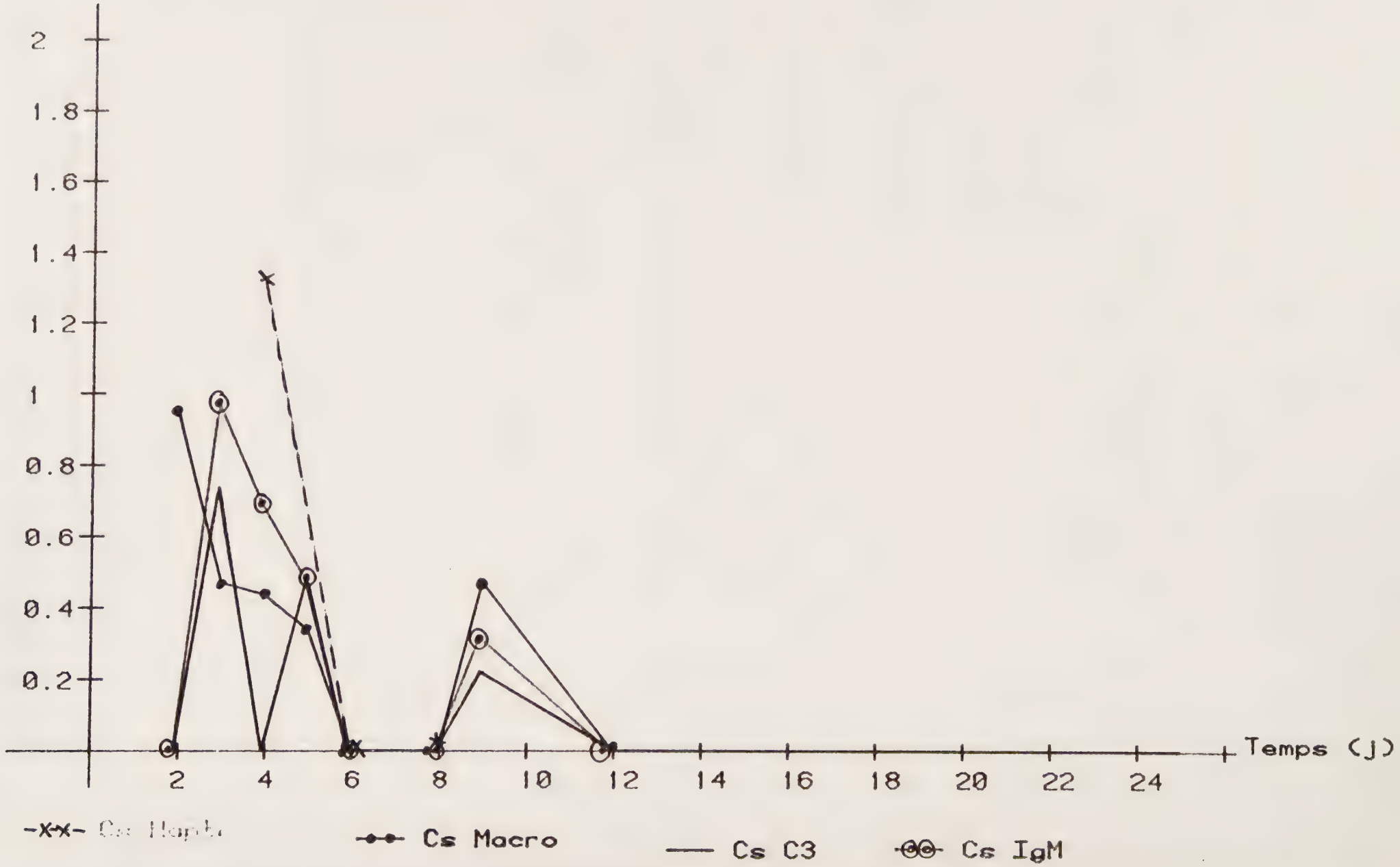

0 REJET A J8
1.0E-4
9.0E-5
8.0E-5
7.0E-5
6.0E-5
5.0E-5
4.0E-5
3.0E-5
2.0E-5
1.0E-5
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Temps (j)
Clf Macro
Clf C3
Clf IgM


REJET A J8
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Temps (j)
Cs Cerulo
Cs IgG
Cs IgA


Ø REJET A J8
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Temps (j)
Cs Cerulo
Cs IgA


REJET A J8
2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Temps (j)
Cs Haptl.
Cs Macro
Cs C3
Cs IgM

Ø REJET A J8


2
1.8
1.6
1.4
1.2
1
0.8
0.6
0.4
0.2
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Temps (j)
Cs Haptè
Cs Macro
Cs C3
Cs IgM

CODE DES RENSEIGNEMENTS CLINIQUES ET THERAPEUTIQUES

3 cases du tableau ont été réservées à cet effet :
- 1 case intitulée clinique qui comporte 3 lignes.
- 1 case intitulée corticothérapie qui comporte 1 seule ligne.
- 1 case intitulée thérapeutique à visée immunitaire qui comporte 2 lignes.

A - CLINIQUE :

14 codes ont été définis. Ils sont constitués d'une partie principale formée par une ou deux lettres (correspondant le plus souvent aux initiales de l'événement clinique considéré) complétée éventuellement d'une partie secondaire comportant des chiffres et des lettres suivant la précision à apporter.

1er code :

- partie principale RA : rejet aigu.
- partie secondaire : un chiffre de 0 à 5 cotant le grade. Une lettre précisant la nature interstitielle (I) ou humorale (H) du rejet.
- le code RA est employé chaque fois que le diagnostic de crise du transplant a été porté ou suspecté cliniquement (il ne figure donc pas chez les sujets ayant fait une crise immunologique sans manifestation clinique).
- le grade de la crise est coté par un chiffre allant de 0 à 5 selon la classification de WILLIAMS (38) :
  + grade 0 : rejet suspecté
  + grade 1 : crise aigue mais la créatininémie reste inférieure à 20 mg/l.
  + grade 2 : la créatininémie s'élève au dessus de 20 mg/l mais redevient inférieure à 20 mg/l en moins d'un mois.
  + grade 3 : la même chose, mais la créatininémie redescend en dessous de 20 mg/l en plus d'un mois.
  + grade 4 : la dégradation des fonctions rénales nécessite une reprise temporaire en hémodialyse.
  + grade 5 : le rejet est irréversible.
- la nature de la crise est précisée chaque fois que possible par une lettre :
  + I pour interstitiel : la nature interstitielle du rejet étant fortement suspectée en dehors de la ponction biopsie rénale

sur les signes classiques de la crise aigue du transplant. Elle a été confirmée quelquefois par l'examen anatomo-pathologique.

+ H pour humoral : diagnostic porté à postériori sur une biopsie rénale ou sur la pièce de transplantectomie (endartérite oblitérante, lésions glomérulaires) ou sur l'existence d'anticorps dirigés contre le greffon (apparaissant généralement après la transplantectomie) la nature d'un tel rejet pouvant être suspecté plus tôt suivant le mode évolutif de celui-ci (dégradation des fonctions rénales échappant à toute thérapeutique).

2e code :

- partie principale RC : rejet chronique
- partie secondaire 0, +, ++ car il n'existe pas de classification bien établie.
- le code RC était toujours utilisé lorsqu'il existait une preuve anatomique (ponction biopsie rénale lors des bilans annuels...) ou devant une dégradation lente de la fonction rénale).
- cotation du rejet chronique :

  0 : lorsqu'il existe des lésions anatomo-pathologiques minimes : cas de pratiquement tous les sujets ayant une bonne évolution (nous avons une patiente dont la biopsie pratiquée pour le bilan des 3 ans est strictement normale).

  + : quand les stigmates anatomo-pathologiques sont nets, sans aucun signe clinique ni biologique.

  ++ : en cas de lésions anatomo-pathologiques marquées, s'accompagnant d'une altération des fonctions rénales.

Les autres codes ne comportent qu'une seule partie. Ce sont :

3e code :

OU : obstacle urétéral. Souvent il existe des remaniements au niveau de l'anastomose avec des phénomènes inflammatoires susceptibles d'entraîner une dilation sus-jacente. N'ont été retenus ici que les obstacles pour lesquels un traitement (pose de sonde urétérale ou reprise opératoire) a entraîné la reprise de diurèse ou la disparition de l'hydronéphrose sur la radiographie.

4e code :

OA : obstacle artériel. L'anastomose artérielle a été dans

certains cas le siège d'une sténose secondaire d'au moins 50 %, mise en évidence par une artériographie.

5e code :

OU : obstacle veineux. La cause étant une compression ou une thrombose de la veine iliaque.

6e code :

CH : choc en cas d'insuffisance rénale aigue post opératoire prolongée nécessitant une ou plusieurs séances d'épuration avant la reprise de la fonction rénale.

7e code :

MS : maladie sérique. Nos malades sont en effet traités un mois par globulines antilymphocytaires.

8e code :

GN : glomérulonéphrite de récidive ou "de novo" Les différentes sortes de glomérulonéphrites ont été codées pour le classement du malade dans le dossier informatique : ce code est explicité avec le système de classement en question.

9e code :

PI : protéinurie isolée, c'est à dire sans aucune autre anomalie clinique ou biologique.

10e code :

V : atteinte virale. Elle était affirmée chaque fois qu'il existait des signes cliniques (herpès, zona) ou des modifications sérologiques nettes : multiplication du titre des anticorps par un facteur 4 à deux examens successifs, ou encore par l'isolement du virus.

11e code :

B : infection bactérienne. Etaient prises en compte des infections localisées dont le germe a pu être mis en évidence (infections pulmonaires et surtout urinaires, à partir d'un compte de germes supérieur à 10^4/ml) et bien sûr les septicémies.

12e code :

P : atteinte parasitaire en général, et en particulier candidoses

digestives.

13e code :

T : tuberculose

14e code :

F : fracture rénale en cas de rupture du rein survenant au décours d'une crise aigue et diagnostiquée à l'intervention.

B - CORTICOTHERAPIE

Quatre codes ont été définis pour désigner les protocoles standard et les protocoles anti-rejet. Ils sont constitués également d'une partie principale et d'une partie secondaire.

1er code :

- partie principale P_1 : protocole standard correspondant à 1 dose de 1 mg/kg/jour mis en route à J0.
- partie secondaire : un nombre séparé du 1 par le signe Slash (/) désignant le nombre de jours écoulés depuis l'institution du protocole.

2e code :

- partie principale C : lettre réservée aux traitements corticoïdes au long cours.
- partie secondaire : un nombre variant entre 20 et 10 correspondant à la dose reçue par le patient exprimée en mg/jour.

3e code :

- partie principale P_4 : protocole anti-rejet dosé à 4 mg/kg/j.
- partie secondaire : même chose que pour le P_1 : nombre de jours écoulés depuis la mise en route du traitement.

4e code :

- partie principale S : initiale de shoot, autre terme anglo-saxon désignant les doses flash (15 mg/kg/jour).
- partie secondaire : 1 chiffre désignant le nombre de doses flash reçues à la date considérée.

C - THERAPEUTIQUE à visée immunitaire

3 codes ont été utilisés :

1er code :

SAL : sérum antilymphocytaire. Traitement standard reçu par tous les sujets pendant le premier mois.

2e code :

RX : radiothérapie. Traitement anti-rejet, lorsque celui-ci échappe ou réagit insuffisamment aux doses flash.

3e code :

- PF : partie principale pour plasmaphérèse.
- n : partie secondaire désignant le nombre de plasmaphérèses pratiquées à la date considérée.

SYSTEME DE CLASSEMENT DES DONNEES PAR L'ORDINATEUR

- Après enregistrement, un dossier est rangé par l'ordinateur à un endroit du disque codé par uneclé.

- Le nom du sujet étant insuffisant (4 sujets ont été transplantés deux fois et plusieurs dossiers ont été divisés en 2, voire en 3 en raison de leur importance), on a donc établi une clé comportant trois parties et permettant une manipulation plus facile lors des statistiques. Chaque partie de la clé est séparée de la précédente par le signe slash (/)

A - La première partie de la clé : elle code

La maladie initiale en 6 lettres maximum : nous reprenons le plan d'étude utilisé au § 2 des facteurs épidémiologiques qui distingue :

1° Les affections malformatives et génétiques :

- syndrôme d'Alport : ALP
- hypoplasie segmentaire : HPS
- hypoplasie avec reflux : HPSR
- polykystose rénale : PKR
- malformation complexe : MALF

2° Les affections acquises :

- néphrites interstitielles chroniques : NIC
  + associées à un reflux : NICR
  + d'étiologie précise :
    - analgésiques (phénacétine) NICANA
    - au bismuth : NICBIS
- hypertensions artérielles malignes : HTAM
- glomérulonéphrites diverses : GN
  + membrane prolifératives : GNMP
    - GNMP1 : normocomplémentaires
    - GNMP2 : hypocomplémentaires
  + endo-extracapillaires : GNEEC dont 1 focale : GNEEF
  + extracapillaire : GNExtC
  + endocapillaire : GNEndC
  + hyalinose segmentaire et focale : HYSF.

- enfin les néphropathies non étiquetées sont codées GNC (glomérulonéphrites chroniques).

B - La deuxième partie code l'évolution de la transplantation à la date où s'arrête notre travail : les sujets peuvent être répartis en 4 groupes :

- sujets décédés : DCD
- sujets repris en hémodialyse chronique : HDC
- sujets ayant une fonction rénale normale : FRN
- sujets ayant une fonction rénale perturbée mais ne nécessitant pas d'hémodialyse : FRP.

C - La troisième partie code l'existence de crises aigues, leur type (I ou H) leur nombre, ou l'existence d'un rejet chronique :

RI2 : 2 crises aigues interstitielles

RIC2 : 1 crise aigue interstitielle puis apparition d'un rejet chronique.

Cette troisième partie de la clé a pour but un tri plus facile dans l'étude des rejets réversibles et inéversibles, mais ce système reste insuffisant pour manipuler des dossiers de cette importance, et il serait certainement intéressant d'utiliser des dossiers à cadre clinique et thérapeutique fixe ou même à cadre complet fixe.

BIBLIOGRAPHIE

-:-:-:-:-:-:-

1. BACH J.F., LESKI M. (1970)
The rejection crisis in human transplantation.
Europ. J. Clin. Biol. Research, 15, 1048.

2. BERTHOUX F.C., BERTHOUX P., TRAEGER J. (1974)
Bases physiopathologiques et intérêt clinique de l'étude des systèmes complément et Properdine en pathologie humaine, surtout rénale.
In : "Immunochimie clinique".
Journées nationales de biochimie.

3. BOESKEN W.H., SCHMIDT M., JONTDFSOHN R., HEINZE U. (1974)
Proteinuria as diagnostic marker after human kidney transplantation.
Proc. EDTA 11 : 333.

4. BRAUN W.E., MERRILL J.P. (1968)
Urine protein selectivity in human renal allografts.
Transplantation, 6, 867.

5. BRAUN W.E. and MERRIL J.P. (1970)
Urine protein selectivity in human renal allograft
In : Proteins in normal and pathological urine
Ed. by Y. MANUEL, J.P. REVILLARD and G. BETUEL
S. KARGER (Basel/New York : 281)

6. BRIET S., PETIOT A., DAVID M., GENIN R., CHALOPIN J.M., RIFLE G. (1977)
Nécrose totale de la voie excrétrice d'un rein transplanté d'origine ischémique. Traitement par vessie psoïque.
Société Française de Transplantation. Paris, 2 décembre 1977.

7. BURROWS L., KWUN K., SCHANZER H., WEINBERG H., HAIMOW M. and BRAMIS J. (1979)
The confirmation and monitoring of acute rejection by urine immunoglobulin determinations.
Transplant. Proc. 1, 443.

8. BURROWS L., SCHANZER H., HAIMOW M., JHAVERI K., SCHULTZ R., GLABMAN S.

Immunoglobinuria during acute rejection : Diagnostic and prognostic implications.
In press : Excerpta Medica, AMSTERDAM.

9. CAMERLYNCK P., RIFLE G., SCHALER H., JUSTRABO E., VIRY B., GUILLAUMIE J., GENIN R. (1977)

Mucormycose cérébrale chez un transplanté rénal.
Bull. Soc. Franç. Mycol. Méd. 6, 239.

10. CAMERON J.S., WHITE R.H.R. (1965)

Selectivity of proteinuria in children with the nephrotic syndrom
LANCET, I, 463.

11. CHALOPIN J.M. (1977)

Les anticorps lymphocytotoxiques froids. Caractéristiques : Etude dans les gammapathies monoclonales, dans les cancers du nasopharynx et chez les receveurs d'allogreffes rénales.
Thèse de Médecine DIJON -40.

12. CHALOPIN J.M., RIFLE G., (1979)

Role of cold lymphocytotoxic antibodies in human allograft recipient.
Transplant. Proc. 11, 1271-1273.

13. CHALOPIN J.M., VIALTEL P., GUIGNIER F., BENSA J.C., CORDONNIER D. and RIFLE G.

Attempt to purify by plasmapheresis anti-HLA antibodies appeared during rejection episodes after renal allograft.
Transplantation and Clinical Immunology.
In press in Excerpta Medica, Amsterdam.

14. CHALOPIN J.M., VIATEL P., BENSA J.C., GUIGNIER F., DECHELETTE E., CORDONNIER D., RIFLE G.

Do plasmapheresis allow to purify antilymphocytes B antibodies appeared after a renal allograft ?
Transplantation and clinical Immunology
In press in excerpta Medica, Amsterdam.

15. DEBRAY SACHS M. (1970)
Study of proteinuria after Kidney Transplantation with long term survival.
In : Proteins in normal and pathological urine
Ed. by Y. MANUEL, J.P. REVILLARD and H. BETUEL, S. KARGER (Basel/New York, 271).

16. GUIGNIER F., DOMY M., CHATELAIN P., COITOUX P., TOUZERY C., PELLETIER J.L et MULLER J.Y. (1980)
Adaptation d'un système informatique à la sélection immunologique et à la gestion d'un fichier de donneurs bénévoles en cytaphérèse.
Séance de la Société Nationale de Transfusion Sanguine
11 avril 1980, Nice.

17. GUIGUET P. (1972)
Intérêt du dosage par immunodiffusion radiale simple de protéines sériques et urinaires.
Thèse Médecine - Dijon - n° 8 - 1972.

18. HAMBURGER J., CROSNIER J., DORMONT J., BACH J.F. (1971)
La transplantation rénale.
Flammarion ed., PARIS

19. HEMMINGSEN L., JENSEN L., SKAARUP P., JETSCHE R.I. and WALLIN A.L. (1976)
The predictive value of specific protein clearances in detecting acute rejection episodes after renal transplantation.
Clin. Nephrol., 4, 163.

20. HEMMINGSEN L., JENSEN L. and SKAARUP P. (1976)
The urinary excretion of ten plasma proteins in long term renal transplant patients.
Acta Med. Scand., 4, 311.

21. HEMMINGSEN L., JENSEN H. and SKAARUP P. (1977)
The urinary excretion of plasma proteins in long term renal transplant patients who had suggered from glomerulonephritis prior to the transplantation.
Dan. Med. Bull. 2, 79.

22. HEMMINGSEN L. (1977)
The diagnostic value of daily protein clearance determinations in rejection of human renal allografts.
Dan. Med. Bull., 3, 122.

23. HEMMINGSEN L., JENSEN H., JEST P., and SKAARUP P. (1978)
The diagnostic value of protein clearances in rejection of human renal allograft.
Acta Med. Scand., 203, 107.

24. HOQ S., ANDERTON J.L., CUNNINGHAM M., and CASH J.D. (1974)
Urinary excretion of figrinogen related materials, complement and immunoglobulins in proliferative glomerulonephritis and after renal transplantation.
Brit. Med. J., 2, 535.

25. JOACHIM G.R., CAMERON J.S., SCHWARTZ M. and BECHER (1964)
Selectivity of protein excretion in patients with the nephrotic syndrom.
J. Clin. Invest. 43, 2332.

26. LAMBERT P.P, GREGOIRE F. and MAHMENDIER C. (1957)
La perméabilité glomérulaire aux substances protidiques.
Rev. Franç. Etudes Clin. et biol. 2, 15.

27. LATERRE E.C., VAN YPERSELE DE STRIHOO (1970)
Proteinuria in human renal allograft with special reference to glomerular permeability.
In : Proteins in normal and pathological urine
Ed by Y. MANUEL, J.P. REVILLARD, and H. BETUEL, S. KARGER (Basel/New York, 300)

28. MANCINI G., CARBONARA A.O., and HEREMAN J.F. (1965)
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion.
Immunochemistry 2, 235.

29. MULLER J.Y., CARTRON J.P., HALLE L. et CAVALIER J.
Principes généraux de sélection immunologique des donneurs de cytaphérèse.

Système automatique de sélection des donneurs de thrombaphérèses en fonction des groupes HLA.
Séance de la Société Nationale de Transfusion sanguine.
11 avril 1980, NICE.

30. RAVNSKOV U. (1974)
Proteinuria after human renal transplantation I.
Scand . J. Urol and Nephrol., 8, 37.

31. RAVNSKOV U. (1974)
Proteinuria after human renal transplantation II.
Scand. J. Urol and Nephrol. 8, 41.

32. REVILLARD J.P., and MANUEL Y. (1965)
Les proteinuries. Valeur sémiologique de leur étude électrophorétique.
Camugli, ed. LYON

33. REVILLARD J.P., MANUEL Y., BETUEL H., FRIES D. and TRAEGER J. (1970)
Proteinuria in human renal allografts sequential studies.
In : Proteins in normal and pathological urine,
Ed. by Y. MANUEL, J.P. REVILLARD and H. BETUEL, S. KARGER (Basel/New York, 309).

34. RIFLE G., CHALOPIN J.M., GENIN R., GUILLAUMIE J., TURC C. (1975)
Varicelle maligne et aplasie médullaire après transplantation rénale. Utilisation thérapeutique du facteur de transfert.
Soc. Franç. Transplantation, Hôpital Necker, PARIS.

35. RIFLE G., CHALOPIN J.M., TURC J.M., GUIGNIER F., VIALTEL P. DECHELETTE E., CHENAIS F., and CORDONNIER D. (1979)
Plasmapheresis in the treatment of renal allograft rejections.
Transplant. Proc., 20-26.

36. VIALTEL P., CHALOPIN J.M., DECHELETTE E., BENSA J.C., RIFLE G. and CORDONNIER D.
Plasmapheresis and renal allograft rejection.
Transplantation and clinical immunology.
In press in Excerpta Medica, AMSTERDAM.

37. WEEKE E., WEEKE B. (1974)

Urinary serum proteins. The excretion of nine serum proteins in normal persons and patients undergoing renal transplantation.
In : Protides of the biological fluids.
Ed. by : Ricanati and Hall, 363.

38. WILLIAMS G.M., WHITE J.J.O., HUME D.M. (1967)

Factors influencing the long term functional success rate of human renal allografts.
Transplantation, 5, 387.